

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

430

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel VALTAT

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 9 Mai 1929, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 2 juin 1958

CONSIDERATIONS
SUR LES METASTASES PULMONAIRES
DES CANCERS THYROIDIENS

*A PROPOS D'UNE OBSERVATION
A EVOLUTION PROLONGEE*

Président : M. ETIENNE BERNARD, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel VALTAT

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 9 Mai 1929 à Paris

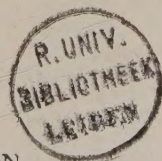
Présentée et soutenue publiquement le 2 juin 1958

CONSIDERATIONS
SUR LES METASTASES PULMONAIRES
DES CANCERS THYROIDIENS

A PROPOS D'UNE OBSERVATION
A EVOLUTION PROLONGEE

Président : M. ETIENNE BERNARD, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÈNÉGAUX (G.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Bichat JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Port-Royal VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LANTHÉJOIL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)

Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i> CABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.)	Neurologie	{ LHERMITTE (F.) GRASSET (J.) LE LORIER (G.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.)	Obstétrique	{ LEPAGE (F.) MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.)
Bactériologie	{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i> CHRISTOL (D.)	Ophthalmologie	{ BRÉGEAT (P.) DESIGNES (P.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i> DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (R.)	Orthopédie	{ JUDET (R.)
Biologie médicale	{ BOURLIÈRE (F.)	Oto-rhino- laryngologie	{ AUBRY (M.) MADURO (R.)
Dermato- Syphiligraphie	{ DUPERRAT (F.) Tuchmann-Duplessis (H.)	Parasitologie	{ BRUMPT (L.-C.) CHABAUD (A.) ABOULKER (P.) BARCAT (J.) BAUMANN (J.) CAUCHOIX (J.) DUBOST (C.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) MATHEY (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J.-M.)
Histologie	{ COIJARD (R.) N... N...	Pathologie chirurgicale	{
Hydrologie	{ CORNET (A.)		
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.)		
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	{ ALBAHARY (C.)	Pathologie expérimentale	{ LOEPER (J.) MAURICE (P.)
Neuro-chirurgie	{ DAVID (M.)		

	MM.
Pathologie médicale	BOUDIN (G.)
	BOUVIER (J.-B.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISSAUD (H.)
	CASTAIGNE (P.)
	CONTE (M.)
	DEROT (M.)
	DOMART (A.)
	LAMOTTE (M.)
	LAROCHE (C.-P.)
	MACREZ (Cl.)
	MILLIEZ (P.)
	PÉQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	RAMBERT (P.)
	ROYER (P.)
	THIEFFRY (St.)
Pédiatrie	TURIAF (J.)
	WOLFROMM (R.)
	N...
	JOSEPH (R.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKY (Cl.)

	MM.
Pharmacologie	CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
Physiologie . . .	BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	DEJOURS (P.)
Physique médicale	DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	GOUGEROT (L.)
Pneumo- ptisiologie . . .	KREIS (B.)
Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	MICHAUX (L.)
	RHUMATOLOGIE . .
Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
Stomatologie . .	CERNÉA (P.)
	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique .	CHASSAGNE (P.)
Urologie	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)
	HUGUIER (J.)
	LÈGER (L.)
	PADOVANI (P.)
	ROUX (M.)
Clinique médicale	DREYFUS (Gilbert)
	HAGUENAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	KOURILSKY (R.)
	MARCHAL (G.)
Clinique neurologique . .	DE SÈZE (S.)

	MM.
Clinique obstétricale . . .	MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique . . .	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)

Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON (A.)
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
	LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND-MÈRE

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MA FILLE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ÉTIENNE BERNARD

Professeur de la Chaire de Clinique de la Tuberculose
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu me faire l'honneur de
présider cette thèse après m'en avoir inspiré
le sujet.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DELBARRE

Médecin des Hôpitaux

Qui voulut bien me permettre de compléter ma documentation sur cette observation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ KREIS

Médecin des Hôpitaux

A TOUS NOS MAÎTRES

ET EN PARTICULIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES WEIL

Assistant à l'Hôpital Laënnec

*Qui m'accorda sans compter son appui et
ses conseils pour l'élaboration de cet
ouvrage.*

En témoignage de ma reconnaissance.

Introduction

De nombreux travaux ont été consacrés, ces dernières années, aux cancers secondaires du poumon.

Cet intérêt est justifié par :

- les progrès de nos méthodes d'exploration, qui en facilitent le diagnostic ;
- et les nouvelles possibilités thérapeutiques, qui permettent d'espérer des survies appréciables dans des cas paraissant désespérés à brève échéance.

Parmi les nombreuses localisations métastatiques pulmonaires, le cancer secondaire d'origine thyroïdienne est un de ceux qui a le plus bénéficié de ces récentes acquisitions, car on peut lui opposer non seulement les méthodes habituelles de traitement anti-cancéreux, mais encore et surtout une thérapeutique plus spécifique : l'iode 131.

Nous avons pu suivre, pendant de nombreuses années, à la consultation de la clinique de pneumo-phtisiologie de l'hôpital Laënnec, une jeune malade présentant une métastase pulmonaire d'un cancer thyroïdien dont nous rapporterons tout d'abord l'observation détaillée.

Cette observation met bien en évidence *d'une part* :

- les difficultés du diagnostic qui n'a été posé que plusieurs années après la découverte d'une image pulmonaire anormale ;

et *d'autre part* :

- l'évolution parfois très lente de ces métastases qui leur donne une place à part dans la carcinologie.

Nous envisagerons ensuite successivement :

- 1° La fréquence de l'étiologie thyroïdienne dans le cadre des cancers secondaires du poumon ; la fréquence du pouvoir métastatique pulmonaire des cancers thyroïdiens par rapport à celui des autres tumeurs.
- 2° Les circonstances de découverte de ces métastases.
- 3° Les méthodes de diagnostic.
- 4° Les étapes évolutives et les éléments du pronostic.
- 5° La thérapeutique ; ses indications et ses résultats.

Observation

Il s'agit d'une jeune femme de trente-quatre ans, née en 1924 à Varsovie, qui de 1940 à 1946 travaille comme bûcheron en U.R.S.S.

Pendant cette période, plus exactement en 1943, apparut une tuméfaction du cou : tumeur cervico-maxillaire gauche de la taille d'une mandarine, dure, indolore, accompagnée de petits ganglions durs, indolores, mobiles.

A la même époque, il est constaté radiologiquement une image de dissémination dans les deux poumons ; la malade ne toussait pas, ne crachait pas, n'était pas fébrile et l'état général était bien conservé.

Après trois ou quatre séances de radiothérapie cervicale, la malade abandonne le traitement.

● En 1946, elle est hospitalisée en Autriche où le diagnostic suivant est porté : « Ancienne tuberculose disséminée (affection bovine probable) et lymphadénite spécifique. »

● La malade est alors transférée (mars 1947) en sanatorium à Davos (Suisse).

A son arrivée :

- l'état général est bon ;
- il existe un ganglion sous-maxillaire gauche mobile de la grosseur d'un œuf de pigeon et, dans le triangle cervical, deux indurations de la grandeur d'une lentille ;
- le corps thyroïde est légèrement augmenté de volume et paraît induré ;
- la malade ne tousse pas, ne crache pas ; la température maximum est de 37°6 ;
- l'analyse des crachats et le tubage sont négatifs ;
- la vitesse de sédimentation est à 14-19 ;
- l'intradermo-réaction à la tuberculine est positive au 1/10.000^e ;
- le B.W. est négatif ;
- l'examen de sang et d'urine ne montre rien d'anormal ;
- la tension artérielle est à 11,5-7,5.

Le diagnostic de maladie de Besnier-Boeck-Schaumann est alors envisagé et on pratique en juin 1947 une biopsie d'un ganglion cervical gauche, dont l'examen anatomique est confié aux Professeurs BERBLINGER et ALBERTINI. Il donne comme résultat : papillome malin probablement d'origine thyroïdienne.

Une ponction sternale fut également faite mais ne ramenant aucune cellule tumorale.

● *En juillet 1947*, la malade est transférée à l'hôpital de Zurich où elle reçoit durant deux mois vingt-neuf séances de radiothérapie alternée sur les deux régions cervico-maxillaires. On arrête alors le traitement en raison de l'apparition de divers troubles :

- atteinte cutanée importante ;
- troubles de la phonation ;
- hémorragies laryngées peu importantes mais répétées.

Sous son influence, cependant, les tuméfactions ganglionnaires du cou ont disparu pour la plupart.

● *Au printemps 1948*, un compte rendu signale une opération sur deux ganglions de la grosseur d'un haricot sur le côté droit du cou : fait dont la malade ne garde aucun souvenir.

A la même époque, apparition d'une toux bitonale, d'une aphonie et d'une expectoration abondante.

La radiographie montre un obscurcissement de l'espace de Holznech't.

On commence alors une nouvelle série de dix séances de radiothérapie (sternum, 200 r).

Après cette seconde série d'irradiations, apparition de phénomènes dyspnéiques alors que les troubles de la voix persistent.

L'examen laryngologique montre :

- un œdème du pli arythénoïde ;
- une rougeur avec infiltration des cordes vocales ainsi que de la paroi postérieure du larynx.

Il s'agissait vraisemblablement d'une réaction post-radiologique.

Malgré un traitement symptomatique, les troubles respiratoires (toux et dyspnée) après une cédation passagère se renouvelèrent ; par contre, l'aphonie régresse sensiblement.

● On tente alors en *mars 1949* une cure de streptomycine (45 g en tout). Elle n'entraîne aucune modification radiologique mais semble améliorer l'état général et la symptomatologie fonctionnelle.

Devant les céphalées persistantes dont se plaignait la malade, on pratique un fond d'œil et, en avril 1949, une ponction lombaire qui ne montre rien de pathologique.

● *En juin 1949*, à la sortie de la malade :

- l'état général est bon (poids : 58,800 kg) ;
- les examens bactériologiques toujours négatifs (culture et inoculation) ;
- vitesse de sédimentation : 5-13 ;
- l'examen du sang et d'urine normaux : hémoglobine, 100 % ; globules blancs, 5.600.

● *En octobre 1949*, la malade vient séjourner à Paris et consulte le Docteur Jacques WEIL.

En dehors d'une importante atrophie cutanée vraisemblablement post-radiothérapique, il existe une adénopathie cervicale gauche : ganglion sous-angulo-maxillaire gauche, dur, non douloureux, peu mobile, du volume d'une noix environ.

L'aspect pulmonaire est inchangé : nombreux nodules d'assez grande dimension dans les deux champs pulmonaires mais prédominant au niveau des bases.

Les examens bactériologiques après tubage, culture, sont négatifs.

La persistance de phénomènes dysphoniques amènent à pratiquer une laryngoscopie qui montre une infiltration des deux arythénoïdes avec villosités interarythénoïdiennes.

L'examen hématologique est normal, montrant pourtant une éosinophilie à 9 %.

La malade est alors placée sous surveillance régulière. Elle continue cependant à mener une activité normale.

La dysphonie persiste, l'expectoration également qui, même, est passagèrement et légèrement hémoptoïque ; mais les examens bactériologiques répétés sont négatifs ; les radiographies successives ne montrent aucune modification de l'image pulmonaire.

La tumeur ganglionnaire cervicale ne s'accroît pas de volume.

● *En 1956*, une chute sur le coccyx est suivie de vives douleurs dont la persistance amène à pratiquer des clichés du bassin qui montrent une image de soufflure kystique de la branche ischio-pubienne gauche dont on peut, peut-être, retrouver le début clinique par l'interrogatoire sous forme d'épisodes fessio-crural-giques fébriles espacés dont le premier remonte à 1952.

● *En janvier 1957*, la malade est confiée au Professeur Agrégé DELBARRE qui la fait hospitaliser à l'hôpital Cochin :

- l'état général est très satisfaisant ;
- la malade est apyrétique ;
- elle se plaint toutefois de douleurs vagues au niveau de la hanche et de la cuisse gauche avec conservation totale cependant de la mobilité de l'articulation ;
- l'examen permet de retrouver l'adénopathie sous-angulo-maxillaire dont les caractères n'ont pas varié ;
- le reste de l'examen est entièrement négatif. On ne retrouve rien, si ce n'est les atteintes post-radiothérapiques des dents, du larynx et une atrophie cutanée cervicale avec lacis télangiectasique ;
- la radiographie pulmonaire montre une image de dissémination identique à celle observée depuis plusieurs années ;
- des clichés de tout le squelette ne montrent absolument rien d'anormal en dehors de l'image pathologique de la branche ischio-pubienne gauche dont on précise les caractères grâce à des tomographies frontales de la branche ischio-pubienne ; il existe sur la branche ischio-pubienne, à la limite postéro-

inférieure du cotyle, trois images géodiques confluentes séparées par quelques travées osseuses, la corticale inférieure est condensée, la branche est soufflée et la corticale supérieure est rompue. L'articulation, par contre, est intacte.

On met en œuvre divers examens complémentaires.

- Numération et formule sanguine normales : globules rouges, 4.600.000 ; globules blancs, 8.200 ; hémoglobine, 95 %.
- Cuti-réaction et intradermo-réaction à 3 unités sont positives.
- Réactions sérologiques : négatives ; le test de Nelson est à 13 %.
- Calcémie : 95 mg/litre.
- Phosphorémie : 35 mg/litre.
- Phosphatases alcalines : 2 unités %.
- Phosphatases acides : 3 unités %.
- Métabolisme de base à — 4 %.
- Cholestérol sanguin : 2,10 g/litre.

La malade est confiée au laboratoire des isotopes de l'hôpital Necker (Docteur COLIEZ) en vue d'une étude de la fixation de l'iode radio-actif.

- Celle-ci est pratiquée le 9 février 1957 et permet les conclusions suivantes :
 - fixation globale satisfaisante au niveau du corps thyroïde ;
 - répartition topographique cervicale homogène ;
 - fixation thoracique symétrique ;
 - décroissance régulière au niveau du rachis de l'occipital au coccyx ;
 - fixation double de l'ischion gauche par rapport à l'ischion droit.

Ce taux de fixation au niveau de l'ischion malade d'iode 131 permet de trancher en faveur du diagnostic de métastase pulmonaire et osseuse d'un cancer thyroïdien d'évolution très lente, quoique la fixation au niveau du parenchyme pulmonaire soit interprétable en raison de la symétrie des lésions.

On élimine du même coup le diagnostic de maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, par ailleurs extrêmement cohérent, d'autant qu'a existé une éosinophilie transitoire, encore que les réactions tuberculiniques se soient révélées positives.

Quant à la conduite thérapeutique à tenir, l'intervention chirurgicale semble traumatisante et illogique. La radiothérapie sur la lésion ischiatique, susceptible d'entraîner la castration chez cette jeune femme sans que l'on ait la certitude d'obtenir des résultats satisfaisants, et il apparut plus indiqué de recourir à la thérapeutique par le radio-iode, d'autant que la tumeur ischiatique fixait cet isotope.

La malade est donc confiée au centre de traitement de l'hôpital Necker et reçoit le 19 février 1957, 60 mc d'iode radio-actif à titre thérapeutique.

- Une nouvelle exploration à l'iode radio-actif est pratiquée le 20 avril 1957 :
 - la fixation globale au niveau du corps thyroïde est de 9 % ;
 - la fixation au niveau de la région ischiatique gauche est de 3,5 % ;
 - l'exploration topographique comparée du thorax et de l'abdomen montre une fixation plus élevée au regard du parenchyme pulmonaire.

● La malade reçoit immédiatement après une deuxième dose thérapeutique de 50 mc et le 30 mai 1957 un nouveau test à l'iode 131 est pratiqué, montrant à la vingt-quatrième heure :

- une fixation de 5 % au niveau du corps thyroïde ;
- une fixation de 3 % au niveau de l'ischion gauche.

● Le 28 juin 1957, après l'administration pendant dix jours de 6 comprimés de Basedène par jour, une quatrième exploration à l'iode 131 est mise en œuvre.

- la fixation à la vingt-quatrième heure est de 8 % au niveau du corps thyroïde ;
- 4 % au niveau de l'ischion.

Le lendemain, la malade reçoit une nouvelle dose thérapeutique de 100 mc.

● En novembre 1957, un bilan complet est effectué :

- l'état général est bon ;
- la malade continue à se plaindre de douleurs au niveau de sa hanche gauche et on retrouve à l'examen un signe de Lasèque bilatéral ;
- la vitesse de sédimentation est de 22-45-107 ;
- la numération-formule sanguine montre : 3.600.000 globules rouges ; 5.000 globules blancs ; hémoglobine : 75 %, répartie normalement.

Le contrôle radiologique du bassin et des poumons retrouve un aspect strictement identique.

En résumé :

Ce cas de métastases pulmonaires de cancer thyroïdien coexistant avec des lésions métastatiques osseuses chez une jeune femme est particulièrement intéressant parce qu'il montre :

- 1° qu'il peut y avoir des évolutions spontanées très lentes ; en effet, l'image radiologique découverte dès le premier examen de la malade est restée strictement identique à elle-même pendant quatorze ans, bien qu'aucun traitement n'ait été entrepris ;
 - 2° les difficultés de diagnostic et l'intérêt pour le poser, de l'examen de fixation de l'iode 131 ;
 - 3° la possibilité, enfin, d'échec de l'iode 131 comme thérapeutique des métastases pulmonaires du cancer thyroïdien, son emploi n'ayant entraîné aucune modification notable au niveau des poumons.
-

CHAPITRE 1

Notion de fréquence

A. — FREQUENCE DE L'ORIGINE THYROIDIENNE DES METASTASES PULMONAIRES CANCEREUSES

C'est dans 3 % des cas environ que l'on retrouve une étiologie thyroïdienne à un cancer secondaire du poumon, si l'on se rapporte au témoignage des statistiques :

- LEE, dans une étude portant sur 465 cancers dont 100 avaient donné une métastase pulmonaire, retrouve 3 cas d'origine thyroïdienne.
- MINOR, sur 5.727 cancers, réunit 10 cas d'étiologie thyroïdienne sur les 314 métastases décelées.
- Monique REDON, dans sa thèse, sur 20 cas de cancers secondaires pleuro-pulmonaires, n'en signale aucun de localisation primitive thyroïdienne.

Ce chiffre de 3 % ne paraît pas important ; cependant, si l'on se souvient que le cancer thyroïdien est lui-même rare et ne constitue que 1/100^e de l'ensemble des cancers, on voit que l'apparition de métastases pulmonaires au cours de son évolution est relativement fréquente.

B. — FREQUENCE D'APPARITION DES METASTASES PULMONAIRES DU CANCER THYROIDIEN

a) FRÉQUENCE PAR RAPPORT A CELLE DES AUTRES CANCERS

1^o Dans l'ensemble de la carcinologie, on retrouve des cancers secondaires pulmonaires dans 26 % des cas environ.

- 21 % pour LEE.

- 26 à 30 % pour RUSSO et CAVANAUGH dans une étude portant sur 105 cas.
- 31 % pour WILLIS dans une statistique de 323 autopsies.
- 25 % pour TURNER et JAFFEE dans une statistique de 1.306 autopsies (in MARKS).

2° Au cours des cancers thyroïdiens, les métastases pulmonaires se rencontrent dans 12 à 15 % des cas.

- COLIEZ et TUBIANA, sur leurs 168 cas, en retrouvent 26, soit 13 %.
- DOR, sur ses 90 cas, en retrouve 11, soit 12 %.
- DARGENT et BERGER, sur leurs 40 cas, en retrouvent 6, soit 15 %.
- MINOR, sur ses 65 cas, en retrouve 10, soit 15 %.

Nous savons, lorsqu'ils essaient à distance, ils le font dans 40 à 45 % des cas au niveau des poumons qui restent avec les os, les sièges d'élection des métastases thyroïdiennes.

Le développement concomitant ou successif de ces deux types de métastases semble d'ailleurs assez fréquent ; il en est ainsi dans l'observation que nous avons citée au début de cette étude.

Les chiffres que nous venons de rappeler font ressortir les faits suivants :

- les métastases pulmonaires sont les plus fréquentes au cours du cancer thyroïdien ;
- leur taux d'apparition est relativement faible par rapport à celui noté au cours des autres cancers.

b) FACTEURS INFLUENÇANT L'APPARITION DES MÉTASTASES

I. — Certains n'agissent que parce qu'ils jouent un rôle dans la fréquence d'apparition du cancer thyroïdien lui-même ; ce sont :

Le sexe :

Le cancer thyroïdien est plus fréquent chez la femme. Nous nous bornerons à rappeler quelques statistiques :

- COLIEZ et TUBIANA citent 100 cas chez la femme, 68 chez l'homme.
- REDON et ROUJEAU, 116 cas chez la femme et 38 chez l'homme.
- BOWING et JACOBSON, pour 1 cas de cancer thyroïdien chez l'homme, en rencontrent 1,5 chez la femme.

- DOR, pour 1 cas de cancer thyroïdien chez l'homme, en signale 2,9 chez la femme.

L'âge :

Le cancer thyroïdien est surtout fréquent après quarante ans. La moyenne d'âge variant suivant les auteurs.

— GRAHAM et WHITE	59 ans
— DOR	57 «
— COLIEZ et TUBIANA	53 «
— DE QUERVAIN et BÉRARD	52 «
— REDON et ROUJEAU	49 «
— COLE	48 «
— WARD	45 «

Bien qu'il soit peu fréquent chez le sujet de moins de vingt ans, le cancer thyroïdien du jeune mérite d'être individualisé pour des raisons anatomiques et surtout pronostiques ; nous le verrons plus loin.

- HARE cite 6 cas seulement de cancers chez des enfants de moins de 14 ans (2,5 %).
- KENNEDY ne retrouve que 1 % de cancer thyroïdien avant cet âge.
- WARREN et ALVIZONI signalent 23 cas de moins de 20 ans (3,7 %) : 19 filles et 4 garçons.
- PEMBERTON donne un chiffre de 2,2 % de cas au-dessous de 20 ans ; il s'agit surtout de filles.
- DUFFY et FITZGERALD, de leur côté, rassemblent 28 cas : 16 filles et 12 garçons.
- REDON et ROUJEAU en citent 12 cas : 8 filles et 4 garçons.

Dans ce cadre, quelle est la place des métastases pulmonaires ?

Pour la plupart des auteurs, et en particulier pour WARREN et ALVIZONI, elles se voient avec la même fréquence que chez l'adulte. Sur 23 personnes, ils en ont observé 4 ayant abouti à une localisation secondaire au niveau des poumons.

DUFFY et FITZGERALD, par contre, sur 28 cas de cancer thyroïdien de l'enfant, ont trouvé : 13 métastases pulmonaires, soit 46 %. Chiffre incontestablement supérieur aux chiffres donnés pour l'adulte.

Si l'âge et le sexe ont donc une répercussion très probable sur la fréquence du cancer thyroïdien, ils ne paraissent pas en avoir une sur la proportion des localisations secondaires au niveau du poumon.

II. — La forme histologique de la tumeur primitive paraît jouer un rôle plus direct dans l'apparition des cancers secondaires pulmonaires.

Il nous faut rappeler ici la classification la plus souvent admise, celle de WARREN et MEISSNER.

Ceux-ci considèrent :

— d'une part : les épithéliomas

a) *différenciés*

— folliculaires : adénome folliculaire invasif ; adénocarcinome folliculaire ;

— papillaires : adénome papillaire invasif ; tumeur sclérosante non encapsulée ; adénocarcinome papillaire ;

b) *indifférenciés*

— à petites cellules ;

— à cellules géantes ;

— d'autre part : les autres tumeurs malignes

— épithélioma épidermoïde ;

— épithéliomas à cellules de Hurthl ;

— sarcomes ;

— lymphomes.

Mais la terminologie, comme nous allons le voir, est très variable, ce qui complique beaucoup l'étude comparée des diverses statistiques.

Pour essayer de préciser la fréquence relative de ces formes histologiques, nous rapporterons quatre statistiques portant chacune sur au moins 100 cas.

REDON et ROUJEAU étudient une série de 120 cas et indiquent les chiffres suivants (*) :

1) *Epithéliomas différenciés* : 69 %

a) vésiculaires	22 %
— adénome vésiculaire invasif : 4 %	
— épithélioma vésiculaire : 18 %	
b) papillaires	18 %
— adénome papillaire invasif : 2,5 %	
— épithélioma papillaire : 15,5 %	
c) différencié polymorphe	20 %
d) adénome de Langhans	9 %

(*) Pour ces auteurs, on peut assimiler cellules de Hurthl et adénomes de Langhans.

2) *Epithéliomas indifférenciés* : 27 %

Atypiques petites et grandes cellules.

3) *Divers* : 4 %

— Hémangioendothéliome : 1 cas

— Lymphoréticulosarcome : 1 cas

COLIEZ et TUBIANA, pour leur part, dans une statistique de 168 cas, indiquent les proportions suivantes :

— Epithéliomas vésiculaires	22 %
(dont vésiculaires très différenciés : 2,5 %)	
— Epithéliomas papillaires	23 %
— « vésiculo-papillaires	2,5 %
— « à cellules de Hurthl	2,5 %
— « anaplasiques trabéculaires ..	32 %
— Sarcomes	2,5 %
— Divers	15 %

De leur côté, FITZGERALD et FOOTE, sur 100 cas, donnent les proportions suivantes :

— Epithéliomas vésiculaires et alvéolaires ..	39 %
— « papillaires	29 %
— « à cellules de Hurthl	9 %
— « trabéculaires	12 %
— « à cellules géantes	6 %
— « anaplasiques	3 %
— Divers	2 %

Enfin, dans une statistique portant sur 198 cancers thyroïdiens, HARE et SALZMAN indiquent les chiffres de :

a) *Adénomes invasifs*

— Adénomes alvéolaires	25 %
— Adénomes papillaires	24 %

b) *Adénocarcinomes*

— Adénocarcinomes alvéolaires	12 %
— Adénocarcinomes papillaires	17 %

c) *Carcinomes indifférenciés*

— A petites cellules	15 %
— A grandes cellules	5 %

Malgré les terminologies différentes et les proportions variables de chacune des formes histologiques, on peut dégager de la plupart des travaux une impression commune.

Toutes les formes de cancers thyroïdiens sont susceptibles de provoquer des métastases pulmonaires, mais, tout particulièrement les « épithéliomas indifférenciés ».

JACOBSON indique, en effet, que les métastases pulmonaires sont très fréquentes par rapport aux métastases osseuses dans cette forme de cancer. Sur 13 malades ayant une tumeur thyroïdienne, 6 sont porteurs dès l'admission de métastases pulmonaires ; 4 autres en ont présenté rapidement.

DESAIVE et CLOSON opposent les épithéliomas « infiltrants » qui auraient plutôt tendance à déterminer des localisations secondaires pulmonaires aux adénomes malins dont les métastases seraient volontiers osseuses.

Pour HARE et SALZMAN, les tumeurs indifférenciées donnent également des métastases pulmonaires dans des proportions importantes :

- cancers à petites cellules 30 cas
- 5 métastases pulmonaires : 16 %
- cancers à cellules géantes 9 cas
- 2 métastases pulmonaires : 22 %

D'autres formes de cancers, au contraire, engendrent *moins fréquemment des lésions secondaires pulmonaires*, ce sont par exemple les « tumeurs papillaires ».

DARGENT et GUINET signalent que les tumeurs papillaires donnent rarement des métastases lointaines. S'ils en citent des cas retrouvés dans la littérature (JOYCE, MINNER et ZELLER ; FRANTZ, FORSYTHE, HANDFOR et ROGERS), ils disent n'en avoir jamais retrouvés personnellement.

DUFFY et FITZGERALD, sur 15 carcinomes papillaires, retrouvent 3 métastases pulmonaires, alors que sur 8 carcinomes alvéolaires et folliculaires ils en dénombre 6, et sur 4 carcinomes solides, 4.

HARE et SALZMAN montrent que les cancers papillaires essaient peu au niveau des poumons :

- adénomes papillaires invasifs 48 cas
- 2 métastases pulmonaires : 4 %
- adénocarcinomes papillaires 38 cas
- 2 métastases pulmonaires : 6 %

Nous terminerons ce chapitre en insistant sur deux faits importants, en particulier, pour la conduite thérapeutique :

- la métastase pulmonaire peut être parfois d'un type histologique différent de la tumeur primitive ;
- des modifications histologiques peuvent se produire, notamment au cours du traitement.

Enfin, il faut signaler la possibilité de trouver des aspects histologiques différents en divers points de la tumeur comme dans toute tumeur cancéreuse.

Circonstances de découverte

Elles sont variables.

A. — Dans la majorité des cas, c'est au cours de la surveillance d'un CANCER THYROÏDIEN CONNU ET TRAITÉ que l'on envisage la possibilité d'une métastase pulmonaire :

— Soit, c'est le cas le plus fréquent, devant une image radiologique anormale, lors d'un examen de contrôle (ce qui justifie à priori la recherche d'une localisation à distance chez tout malade porteur d'une tumeur thyroïdienne).

— Soit devant des manifestations fonctionnelles pulmonaires.

MINOR a fixé à trente-deux mois l'intervalle séparant la date d'apparition de la métastase de celle du diagnostic de la tumeur primitive.

Mais des métastases pulmonaires ont pu apparaître beaucoup plus tard.

DUFFY et REDON donnent un délai de dix ans.

HARE et NEWCOMB citent un cas après onze ans.

WELTI, HUGUENIN et ROUJEAU signalent deux métastases pulmonaires spécialement tardives débutant sept et quatorze ans après la localisation primitive.

SEIDLIN relève une localisation métastatique survenue dix-huit ans après la tumeur primitive.

Enfin le record semble incontestablement échoir à FRIEDLANDER et GREENFELD qui décrivent une métastase pulmonaire se manifestant quarante ans après l'ablation d'une tumeur thyroïdienne : en réalité, si la tumeur secondaire était certainement d'origine thyroïdienne, il n'est pas certain qu'il y ait eu un examen histologique de la pièce extirpée quarante ans plus tôt.

B. — PLUS RAREMENT LE PROBLÈME INVERSE PEUT SE POSER :

La découverte de signes cliniques et radiologiques évocateurs d'un cancer secondaire du poumon doit faire rechercher un cancer primitif de la thyroïde.

CHAPITRE III

Eléments du diagnostic

Celui-ci s'appuie sur les renseignements fournis par :

- la clinique ;
- les signes radiologiques ;
- et les résultats des examens complémentaires et en particulier par la fixation de l'iode.

A. — SIGNES CLINIQUES

Ce sont ceux d'un cancer secondaire du poumon. Ils n'ont rien de particulier, ils sont souvent d'ailleurs absents et n'apportent aucun élément décisif. Ils attirent simplement l'attention sur le poumon.

Les signes généraux dépendent du stade évolutif de la tumeur et du degré de l'infection assez souvent surajouté. Mais l'état général reste longtemps très bien conservé dans la majorité des cas.

B. — SIGNES RADIOLOGIQUES

Comme dans toutes les affections pulmonaires, mais là plus qu'ailleurs à cause de la non spécificité des signes cliniques, la radiographie permettra d'envisager le diagnostic.

Données statistiques :

Les types radiologiques qui peuvent être rencontrés ont été classés par BOUSQUET et MINOR, et nous retiendrons leurs statistiques.

MINOR, sur 294 cas, relève cinq types radiologiques principaux :

- Type I : formes miliaries 13 cas
- Type II : formes nodulaires 245 «
- Type III : amorphes ou infiltrés 17 «

— Type IV : condensation massive	4	«
— Type V : K lymphangitiques	19	«
— Enfin de formes mixtes	21	«

Bousquet, sur 204 métastases pulmonaires, distingue lui aussi cinq types :

- Type I : forme miliaire pure
- Type II : forme réticulo-nodulaire
- Type III : forme à type de carcinose pommelée
- Type IV : en lâcher de ballons
- Type V : kystique

Il précise que ce sont les formes à type de carcinose pommelée et en lâcher de ballons qui sont les plus fréquentes.

a) Il ressort des statistiques que les formes nodulaires sont de beaucoup les plus fréquentes.

Cette primauté est encore plus manifeste quand on sait que les groupements nodulaires de petit nombre et de petite taille ne sont pas toujours visibles sur les clichés. C'est ce qui ressort de l'intéressant travail de LEE.

Cet auteur, après avoir vérifié anatomiquement 100 cas de cancer secondaire du poumon, ne retrouve sur les radiographies que 61 images, bien que les malades aient tous été radiographiés moins de trois semaines avant leur mort :

— nodules miliaires inférieurs à 3 mm ..	8 cas (dont 4 visibles)
— moins de 5 nodules de diamètre inférieur à 3 cm	35 cas (dont 7 visibles)
— nodules nombreux de diamètre inférieur à 3 cm	30 cas (dont 23 visibles)
— métastase isolée de plus de 3 cm ..	14 cas (dont 14 visibles)
— métastase d'un lobe ou d'un poumon .	13 cas (dont 13 visibles)

b) Certains auteurs ont essayé de préciser l'origine du cancer secondaire du poumon d'après la taille et la position des nodules.

MINOR a remarqué que les métastases pulmonaires du cancer thyroïdien paraissaient siéger de préférence à droite, que le diamètre moyen des lésions d'origine thyroïdienne semblait supérieur à celui des carcinomes secondaires en général (2 cm au lieu de 1,4 cm).

LEE retrouve des chiffres comparables en ce qui concerne la taille des nodules.

Mais ceci est loin d'être prouvé, et d'autres pensent que l'aspect radiologique ne permet pas de préjuger du cancer initial (Russo et CAVANAUGH).

C. — EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

1. LA PONCTION BIOPSIE PULMONAIRE

Préconisée par GIRAUD et CAZAL, entre autres auteurs, peut être intéressante si la lésion est suffisamment superficielle ; elle a pu leur permettre de préciser l'étiologie métastatique d'une pneumopathie de diagnostic malaisé.

2. LA BRONCHOSCOPIE

et son complément,

3. LA BIOPSIE BRONCHIQUE

peuvent donner des renseignements précieux.

L'envahissement du mur bronchique ou de la muqueuse par les métastases pulmonaires est relativement fréquent.

Dans une étude portant sur 109 cas, KING et CASTLEMAN en retrouvent une proportion de 18,3 %.

SEILER, CLAGETT et MAC DONALD, étudiant 62 cas de tumeurs pulmonaires réséquées (il ne s'agit donc que de certaines formes de tumeurs secondaires puisqu'elles ont été opérées), relèvent seulement 10 biopsies positives, soit 16 % environ.

Sur 4 tumeurs métastatiques avec bronchoscopie, HOOD et GOOD retrouvent une biopsie positive.

Ainsi la *biopsie* permet parfois d'affirmer le diagnostic en précisant :

— l'origine ;

— et le type histologique du cancer primitif.

L'observation de TINNEY et MAC DONALD est particulièrement démonstrative :

« Il s'agit d'un homme de soixante-quatre ans à qui on enleva en 1938 un nodule thyroïdien donnant depuis peu quelques troubles de compression. L'examen histologique de la pièce révéla qu'il s'agissait d'un adéno-carcinome papillaire. L'intervention fut suivie de quelques séances de radiothérapie.

« En mai 1940, surviennent une dyspnée et des hémoptysies.

« A la bronchoscopie, on trouva un petit nodule de la paroi antéro-latérale de la trachée au niveau de son tiers supérieur.

« La biopsie montra qu'il s'agissait d'un adénome papillaire semblable à celui trouvé au niveau de la glande thyroïde. »

Mais cette méthode ne peut s'appliquer qu'aux cancers bronchiques ; elle s'oppose en cela à :

4. L'EXAMEN CYTOLOGIQUE DES CRACHATS

Qui doit être demandé dans tous les cas.

Il ne serait affirmatif que dans :

— 30 % des cas selon SPJUT, FIER et ACKERMAN ;

— et 12 % selon ELLIS, WOOLMER et SCHMIDT.

Nous insisterons surtout sur

5. LES ÉPREUVES DE DÉTECTION A L'IODE 131

Elles constituent la méthode de choix pour le diagnostic positif des métastases thyroïdiennes.

A. — Principe de la méthode

- Le tissu thyroïdien fixe électivement l'iode.
- Le tissu cancéreux thyroïdien primitif ou métastatique présente une fixation iodée moins dense que celle du corps thyroïde, mais plus forte que celles des autres tissus de l'organisme.

Ainsi peut apparaître au sein d'un champ pulmonaire un îlot métastatique décelable par radio-activité au compteur de Geiger.

C'est à KESTON et BALE que l'on doit, en 1942, la première observation de fixation d'iode 131 au niveau d'une métastase osseuse avec contrôle autopsique.

B. — Critiques de la méthode

1° Il existe des erreurs par excès :

- Car l'augmentation de la radio-activité n'implique pas nécessairement la présence d'une métastase. Pour éviter ces sortes d'erreurs, il convient de respecter les précautions techniques bien définies par COLIEZ et TUBIANA :
- On doit toujours pratiquer les mesures de façon symétrique et comparer la radio-activité d'un point par rapport à son homologue.
- Exiger une augmentation de la radio-activité nettement supérieure aux fluctuations statistiques : mesures longues et répétées.
- Tenir compte de la radio-activité du sang, des urines, de la proximité du foyer radio-actif. En particulier, dans les vingt-quatre à trente-six premières heures, la radio-activité de l'hémi-thorax gauche est normalement supérieure à celle de l'hémi-thorax droit.

2° Il existe des erreurs par défaut :

- Toutes les métastases ne fixent pas l'iode et certaines le concentrent insuffisamment pour permettre une détection par les mesures externes.
- Enfin, certains auteurs (DARGENT et BERGER) n'ont retrouvé de fixation iodée au niveau des métastases que chez les sujets thyroïdectomisés.

Pour COLIEZ et TUBIANA, ceci n'est pas absolu.

En effet, dans un travail récent portant sur 54 métastases dont 26 pulmonaires, ils précisent que sur les 23 cas où ils retrouvent une fixation, 15 avaient subi auparavant un traitement chirurgical ou radiothérapique, 8 fixaient l'iode sans aucun traitement préalable, bien que la fixation cervicale ait été supérieure ou égale à 25 %.

Le défaut de détection directe pouvant relever de l'insuffisance de la concentration tissulaire en iode, on peut donc être amené à pratiquer des *méthodes indirectes* qui comportent l'étude :

- de l'iode administré ;
- de l'iode fixé au niveau de la thyroïde ;
- éliminé dans les urines de quarante-huit heures ; ce bilan devant éventuellement être complété par le dosage de la radio-activité sérique.

On peut ainsi déceler une fixation extra-thyroïdienne témoin d'une métastase.

Pour COLIEZ et TUBIANA, « si à la vingt-quatrième heure la somme de radio-iode fixé par la thyroïde et du radio-iode excrété est inférieure à 20 % de celui ingéré, on peut conclure à la probabilité de l'existence de métastases ».

De leur côté, DARGENT et BERGER arrivent à la même conclusion, si l'élimination urinaire est inférieure à 50 % de la dose ingérée dans les quarante-huit à soixante-douze premières heures ou si la radio-activité du sérum est inférieure à 1 % de la dose par litre de sérum pendant les soixante-douze premières heures.

C. — Variation du pouvoir de fixation de l'iode 131

1) Facteurs histologiques :

a) On a étudié le pouvoir de fixation des différents types histologiques de cancers primitifs et de leurs métastases.

WEGELIN classe ainsi les tumeurs thyroïdiennes d'après leur affinité pour l'iode :

- 1° Adénome thyroïdien fonctionnel.
- 2° Adénocarcinome folliculaire.

- 3° Adénocarcinome folliculo-papillaire.
- 4° Adénocarcinome papillaire.
- 5° Adénome dit métastasant.
- 6° Kyste colloïde.
- 7° Epithélioma atypique.
- 8° Tumeur à cellule de Hurthl.
- 9° Kyste hématique.
- 10° Cancer secondaire.
- 11° Sarcome.

FITZGERALD, FOOTE et HILL ont particulièrement bien étudié le problème de l'affinité respective des tumeurs cancéreuses pour l'iode 131 grâce à l'autoradiographie des pièces.

Sur 100 tumeurs thyroïdiennes, 16 fixaient l'iode 131. Ils trouvent :

- 74 % de résultats positifs dans le cancer alvéolo-folliculaire ;
- 42 % de résultats positifs dans le cancer trabéculaire ;
- 34 % de résultats positifs dans l'épithélioma à cellule de Hurthl ;
- 28 % de résultats positifs dans l'épithélioma papillaire ;
- 0 % dans les autres formes.

Il semble donc bien, ainsi que l'indique LAMARQUE et THIBAUD, que plus le cancer est typique plus il a de chance de fixer l'iode.

Il en est de même pour les métastases : ce sont les mêmes types histologiques qui retiennent électivement l'iode 131 et la fixation des métastases différenciées est nettement plus importante que celle des métastases indifférenciées ou anaplasiques.

En fait, ceci n'est pas absolu.

DARGENT et GUINET, par exemple, citent le cas d'une métastase fixant 60 fois plus d'iode qu'une autre métastase pourtant plus différenciée.

b) La métastase du même type histologique que la tumeur primitive devrait donc avoir sensiblement le même pouvoir fonctionnel.

Il n'en est pas toujours ainsi : elle peut tout en ayant le même type histologique, avoir un pouvoir fonctionnel différent, le plus souvent leur affinité est moindre que celle de la tumeur mère.

2) Facteurs anatomiques :

a) Pour qu'une métastase soit décelable, il faut qu'elle ait un certain volume. Il ne semble pas que l'exploration par l'iode permette de retrouver les métastases pulmonaires de type miliaire (COLIEZ et TUBIANA).

b) En ce qui concerne les adénopathies médiastinales (les adénopathies étant rarement fonctionnelles), la fixation de l'iode 131 à leur niveau est inconstante.

3) *Enfin, facteur temps :*

Le caractère des métastases et surtout leur affinité pour l'iode peut évoluer spontanément de façon considérable. Le motif de ces variations pourrait être pour DARGENT et GUINET, un balancement fonctionnel entre tissu sain et métastases.

Signalons pour terminer que si le taux de fixation de l'iode s'élève c'est peut-être simplement parce que la métastase augmente de volume ; il faut se rappeler que c'est la concentration qui importe le plus.

Conclusion

Malgré ses déficiences et ses imperfections, l'épreuve à l'iode 131 n'en reste pas moins d'un haut intérêt pour poser le diagnostic de métastase pulmonaire de cancer thyroïdien.

1° Elle permet de soupçonner l'existence de foyer métastatique pulmonaire qui sera ensuite confirmé par un examen radiologique. Mais parfois, malgré de multiples contrôles, on ne pourra pas le retrouver.

2° Une fixation d'iode au niveau des champs pulmonaires prouve non seulement l'existence d'une lésion métastatique, mais aussi celle d'une tumeur maligne thyroïdienne. A tel point que COLIEZ et TUBIANA prennent comme critères, pour affirmer un cancer thyroïdien, la preuve histologique ou l'existence d'une métastase fixant l'iode 131.

CHAPITRE IV.

Formes cliniques

Au terme de cette étude, les principales formes cliniques pourront être individualisées :

- les formes nodulaires ;
- la miliaire carcinomateuse ;
- la lymphangite carcinomateuse ;
- les formes kystiques de cancer secondaire.

1) LES FORMES NODULAIRES

Elles ont une individualité surtout radiologique.

Toutes les variantes existant dans la taille, le nombre, la dissémination des nodules, depuis le simple nodule isolé, ou le groupement en bouquet en un point du parenchyme pulmonaire, de quelques éléments de petite taille, jusqu'à l'efflorescence de gros nodules, bien limités, relativement homogènes, envahissant les deux champs pulmonaires, réalisant l'image en *lâcher de ballons* sans doute la plus immédiatement évocatrice d'un cancer secondaire du poumon.

2) LA MILIAIRE CARCINOMATEUSE

Elle est assez fréquente : 4 %. La symptomatologie est variable.

a) Elle est parfois riche avec coexistence de :

- dyspnée aiguë pratiquement continue ;
- de cyanose ;
- d'hypersécrétion bronchique ;
- amaigrissement important ;
- assez souvent fièvre.

Ce tableau très alarmant aboutit rapidement à la mort par asphyxie.

b) Elle peut se borner à une dyspnée survenant généralement à l'effort ou à une dyspnée apparaissant brutalement en accès et dont la résistance aux traitements symptomatiques est un élément important du diagnostic. Cette dyspnée peut manquer totalement et la maladie aura alors une traduction purement radiologique.

Les radiographies au cours de ces miliaires cancéreuses montrent :

- des micro-nodules à bords nets ou flous disséminés dans l'ensemble des champs pulmonaires ;
- tantôt ils sont serrés au point de donner par superpositions des fausses images confluentes, tantôt ils sont étalés. De toute façon, leur densité reste importante, surtout au niveau des bases (cet aspect est dû à la plus grande épaisseur du parenchyme pulmonaire à ce niveau, comme en témoignent les clichés de profil) ; ils respectent souvent les apex ;
- parfois les clichés peuvent montrer des images d'adénopathies médiastinales, ce qui serait un élément très important pour poser le diagnostic de miliaire cancéreuse ;
- enfin, il n'est pas rare de constater à un stade tardif l'existence d'épanchements pleuraux bilatéraux.

3) LA LYMPHANGITE CARCINOMATEUSE

Elle se caractérise par :

- a) Son mode de propagation par voie lymphatique.
- b) Son tableau clinique avec généralement des troubles respiratoires très sévères et des signes généraux graves entraînant la mort à brève échéance.

Son image radiologique a été bien décrite par MARKS :

« Il se forme de fines travées irradiant du hile à la périphérie, prédominant à la partie moyenne et basse du poumon, pouvant donner dans certaines régions un aspect enchevêtré irrégulier ou des nodules miliaires ». C'est l'image typique réticulo-nodulaire dite en maille de filet.

4) LES FORMES KYSTIQUES

Radiologiquement, il s'agit d'une tumeur ronde de 1 à 7 cm de diamètre, siégeant au niveau du parenchyme pulmonaire sain, souvent à sa périphérie. La tumeur est dense, à limites assez nettes, de consistance homogène sans nécrose ni calcification.

Il s'agit donc d'une opacité ronde, homogène et solitaire du parenchyme. Ces formes de cancer secondaire du poumon posent des pro-

blèmes diagnostiques particulièrement ardu, d'autant que la plupart du temps les formes sont asymptomatiques (65 % des cas pour HOOD, GOOD, CLAGETT et MAC DONALD).

A côté de ces quatre formes essentielles, il faut citer d'autres formes cliniques importantes :

1) LA FORME BRONCHIQUE

Elle revêt typiquement la symptomatologie du cancer primitif et est un diagnostic de bronchoscopie.

2) FORMES

AVEC ADENOPATHIES MEDIASTINALES METASTATIQUES

Elles ne sont pas exceptionnelles.

— FRAZELL et FOOTE recherchant les envahissements ganglionnaires au cours des tumeurs thyroïdiennes, en retrouvent dans 6 % des cas.

— HARE et SALZMAN retrouvent 4 cas de métastases médiastinales sur 198 cas étudiés.

3) FORMES AVEC PLEURESIE ASSOCIEE

Elles sont en fait peu fréquentes. Les épanchements sont généralement bilatéraux mais discrets.

Signalons enfin

4) LES FORMES EXCEPTIONNELLES

AVEC PNEUMOTHORAX

Diagnostic différentiel

Les aspects cliniques revêtus par les métastases pulmonaires du cancer de la thyroïde sont très variés, nous l'avons vu. Les résultats fournis par les différents examens sont inconstants. On conçoit aisément les difficultés du diagnostic différentiel ; les conditions dans lesquelles il doit être envisagé étant très diverses.

A) IL EST DES CAS FACILES

— Soit que la métastase survienne chez un malade porteur d'un cancer thyroïdien connu et traité.

— Soit qu'elle survienne chez un sujet ayant eu des antécédents de tumeur thyroïdienne de nature indéterminée, ou porteur au moment de l'examen d'une anomalie au niveau de la glande thyroïdienne ; la découverte d'une image pulmonaire susceptible d'être une métastase fait immédiatement évoquer la nature maligne de la lésion thyroïdienne.

Mais parfois, même dans ces conditions, le diagnostic n'est pas toujours aisé. Nous en apporterons deux exemples. Tout d'abord, l'observation de FAUVET et PIÉRART :

Il s'agissait d'une jeune fille de vingt et un ans, venue consulter pour dyspnée et qui présentait à la radiographie pulmonaire une image de miliaire prédominant aux bases.

L'âge de la malade, un amaigrissement récent, une fièvre à 38° évoquaient un diagnostic de miliaire tuberculeuse, mais cette jeune fille avait été traitée à quatorze ans pour un cancer du corps thyroïde.

Après un traitement par streptomycine et isoniazide, les signes généraux ont cédé, mais l'image radiologique est restée pratiquement inchangée.

Les auteurs concluent en disant qu'ils ne sont pas à même de trancher au bout de dix mois d'évolution de l'étiologie de cette miliaire.

En effet, il ne faut pas méconnaître la possibilité de deux affections évoluant simultanément, par exemple : un cancer primitif et une pneumopathie banale ; la coexistence de deux cancers concomitants ou successifs.

WARREN et GATES, sur 120 cas, décrivent 9 tumeurs primitives multiples.

CAHAN, BUTLER, WATSON et POOL relèvent sur 1.493 cas de cancer du poumon, 25 tumeurs primitives multiples dont 1 cas associant cancer du poumon et carcinome thyroïdien.

Le deuxième exemple nous est fourni par l'observation de SCHAFER et SCOTT. Elle montre bien qu'il ne faut jamais conclure trop rapidement à la localisation métastatique même si tout y incite.

Il s'agissait d'un malade ayant des antécédents de tumeur osseuse pour laquelle il avait refusé une intervention, chez qui était apparue une opacité arrondie du poumon gauche au niveau de la base : on pratiqua une amputation supra-condylienne du sarcome ; une thoracotomie exploratrice.

Il s'agissait en réalité d'un hématome.

B) IL EST DES CAS PLUS DIFFICILES

— Soit que l'on se trouve devant un aspect radiologique faisant penser à un cancer secondaire. Il faudra d'abord éliminer les autres affections donnant des images analogues puis chercher la tumeur primitive.

— Soit que l'image pulmonaire n'évoque pas d'emblée un caractère métastatique, et le problème sera encore plus ardu.

— Dans le premier groupe de faits se rangent avant tout :

1. LES IMAGES EN LACHER DE BALLONS

Seuls quelques diagnostics peuvent être évoqués :

— les *kystes hydatiques* ;

— certaines *mycoses* ;

— *tuberculomes* ;

→ *infarctus pulmonaires* lorsqu'ils ne sont pas isolés.

En fait ces diagnostics se posent rarement.

Plus difficile pourrait être le diagnostic avec :

— une forme thoracique de la *maladie de Hodgkin* où s'associent à une ombre médiastinale des opacités parenchymateuses plus ou moins nombreuses qui peuvent très bien évoquer une image de cancer secondaire du poumon.

— Il en est de même de la forme pulmonaire de la *maladie de Besnier-Boeck-Schaumann*.

2. LES IMAGES DE CARCINOSES POMMELÉES

Elles sont également caractéristiques et ne font que rarement discerner certaines broncho-pneumonies ou œdèmes subaigus pulmonaires.

— Dans le deuxième groupe de faits prêtent à la discussion d'abord :

1. LES FORMES BRONCHIQUES DE CANCER SECONDAIRE

Elles évoquent en effet en tous points un cancer primitif tant au point de vue fonctionnel (et c'est dans ces formes essentiellement que l'on peut observer des hémoptysies, une dyspnée importante, un wheezing même) qu'au point de vue radiologique.

Le sexe du malade peut parfois orienter le diagnostic car il est exceptionnel de constater un cancer primitif du poumon chez la femme.

En fait, le doute sera levé par la biopsie assez souvent possible dans ces cas, ou à défaut par l'intervention chirurgicale suivie d'un examen histologique.

L'observation suivante de FRIEDLANDER est caractéristique :

Il cite le cas d'une femme de soixante ans qui, en décembre 1940, fait une hémoptysie légère et isolée pour laquelle elle est admise à l'hôpital. On fait alors une radiographie pulmonaire qui montra une tumeur dans la région du hile droit s'étendant dans le médiastin et comprimant la partie inférieure de l'œsophage et une ombre étendue de tout le lobe inférieur droit, ces images évoquant un néoplasme primitif.

Une bronchoscopie montra une obstruction partielle du segment inférieur de la bronche droite et le résultat de la biopsie est en faveur du diagnostic de carcinome pulmonaire.

Une pneumonectomie droite faite en décembre 1941, révélera qu'il s'agissait en fait de cancer secondaire du poumon d'origine thyroïdienne.

La malade étant décédée de complications post-opératoires, à la vérification on retrouva au niveau du lobe droit de la thyroïde, la tumeur initiale : un petit adénome papillifère.

2. LES FORMES KYSTIQUES

Elles posent le problème étiologique délicat des opacités circonscrites isolées du parenchyme pulmonaire.

Elles ne sont pas rares :

— HOOD, GOOD, CLAGETT et MAC DONALD ont montré que l'origine métastatique des opacités solitaires et bien limitées du parenchyme pulmonaire était loin d'être exceptionnelle : sur 156 cas étudiés, ils retrouvent 17 tumeurs métastatiques, ce qui fait un taux de 11 % environ.

Leur diagnostic positif repose surtout sur des signes radiologiques :

- un accroissement rapide de l'image ;
- une absence de calcification (HOOD).

Les données des examens complémentaires sont très relatives :

- la vitesse de sédimentation très accélérée ;
- l'anémie légère avec hyperleucocytose à polynucléaires ;
- l'examen bactériologique même négatif ;

ne sont que des agents de faible valeur.

Ces images kystiques font discuter en effet :

a) *Des affections tuberculeuses :*

- le tuberculome, plus stable, avec présence possible de calcification au niveau de l'image radiologique ;
- la *caverne pleine* ;
- l'*infiltrat d'Assman*.

b) Plus encore les *tumeurs bénignes* :

- du poumon : chondromes, fibro-adénomes, kystes dermoïdes, tératomes ;
- ou des bronches : fibromes, myomes, angiomes, chondromes, etc. ;
- un kyste hydatique unique.

c) *Plus rarement enfin*, on évoquera :

- les formes pseudo-tumorales de mycose pulmonaire ou de pneumoconiose ;
- les hématomes intra-pulmonaires ;
- les infiltrats labiles, type Loeffler ;
- un *infarctus rond* qui est plus difficile à éliminer. Si l'image de l'infarctus est typiquement triangulaire, à sommet hilair, elle peut apparaître comme parfaitement arrondie, mais ceci est souvent en fait une apparence due à l'incidence selon laquelle est prise la radiographie et souvent en faisant varier les incidences, l'image triangulaire réapparaît.

d) Il faut savoir enfin qu'il existe des formes excavées de tumeur métastatique isolée. Elles peuvent en imposer pour une caverne tuberculeuse ou un abcès du poumon.

On conçoit la très grande difficulté du diagnostic.

Lorsqu'on est en présence :

3. D'UNE FORME MILIAIRE LATENTE

quatre autres affections devront essentiellement être discutées.

a) *Les pneumoconioses à type miliaire :*

Le diagnostic devrait être facile ; l'image radiologique est un peu différente en principe de celle de la miliaire cancéreuse : il s'agit

d'une image réticulée sur laquelle se détachent des nodules inégaux disposés autour du hile et respectant généralement les bases.

La maladie survient dans certaines professions. Mais les signes radiologiques sont toujours sujets à variation, la notion d'exposition difficile à mettre en évidence : elle peut être très courte et remonter à de nombreuses années.

Il faut rattacher à ce cadre les autres miliaires professionnelles : béryllose, miliaire ferrique, etc.

b) *Les miliaires tuberculeuses :*

Dans leurs formes subaiguës et chroniques, les signes cliniques sont variables et souvent discrets comme dans la miliaire cancéreuse. Par contre, pourraient orienter le diagnostic :

— L'âge (les miliaires tuberculeuses étant infiniment plus fréquentes chez le jeune à l'inverse des miliaires carcinomateuses).

— L'aspect de l'image radiologique qui, typiquement, serait faite de toutes petites opacités peu denses, bien limitées, disséminées dans la totalité des deux champs pulmonaires de façon irrégulière. Mais ce schéma n'est pas toujours respecté.

— L'étude de l'allergie tuberculeuse, mais sa valeur chez un adulte n'est pas très grande.

— La recherche des B.K. dans les crachats ou dans le liquide de tubage. Cet examen n'a de valeur que si le résultat est positif.

— Le résultat d'un bilan complet à la recherche d'une autre dissémination tuberculeuse, notamment fond d'œil et ponction lombaire.

Mais le diagnostic reste souvent très difficile, d'autant que les affections peuvent coexister.

JARNIOU, DURAND, DELARUE et GARRIGOU citent l'histoire suivante :

Un jeune homme admis à l'hôpital pour hémoptysie présente de plus : une fièvre, un amaigrissement, une toux et une expectoration muco-purulente contenant des B.K. à l'examen direct.

La radiographie pulmonaire montre une infiltration polymorphe de la totalité des deux champs pulmonaires avec une cavité à niveau hydro-aérique rétro-claviculaire externe gauche.

Un diagnostic de tuberculose pulmonaire bactériologiquement confirmée, caractérisée par une perte de substance dans la région sous-claviculaire gauche, associée à un ensemencement macro-nodulaire des deux bases est alors posé et le malade est mis au traitement par streptomycine et rimifon.

Mais l'examen clinique révéla l'existence d'adénopathie sous-claviculaire droite, dure, non inflammatoire, de volume irrégulier, qui existait depuis plusieurs mois et qu'il n'était pas très satisfaisant de considérer comme une adénopathie tuberculeuse.

L'épreuve thérapeutique semble cependant confirmer le diagnostic de tuberculose en montrant une régression importante de l'image cavitaires ; par contre, les éléments nodulaires ne régressent pas.

Mais une biopsie ganglionnaire apporta un fait essentiel en révélant qu'il s'agissait d'une métastase d'un cancer thyroïdien. L'épreuve à l'iode 131 le localisa de façon probable dans le lobe droit de la glande.

Ce malade était donc porteur, au niveau du poumon, de lésions tuberculeuses et de lésions métastatiques d'un cancer thyroïdien.

c) *La miliaire de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann* dans sa forme isolée.

Son image radiologique peut être un peu différente : faite en principe d'un granité de nodules égaux disposés symétriquement au niveau des hiles pulmonaires.

d) *La miliaire de la maladie de Hodgkin :*

La difficulté de diagnostic est à peu près semblable ; en fait, elle peut simuler en tous points la miliaire cancéreuse.

4. A côté de ces formes miliaries, les FORMES RÉTICULO-NODULAIRES posent des problèmes de diagnostic semblables.
5. Pour terminer cette étude de diagnostic différentiel, il faut signaler la possibilité de MÉTASTASES THYROÏDIENNES D'UN CANCER BRONCHIQUE PRIMITIF.

Certes, les tumeurs secondaires de cette glande sont l'exception :

— 18 cas sur 467 autopsies de cancers (MORTENSEN) ;

— 5 cas sur 233 (WELTI, HUGUENIN, ROUJEAU) ;

même en tenant compte que l'on pousse rarement les investigations nécropsiques dans cette région (DARGENT et GUINET).

Mais néanmoins le cancer bronchique est sans doute la cause la plus fréquente des tumeurs métastatiques de la thyroïde (20 % : BALMES et THÉVENET ; 18,6 % : DE QUERVAIN et WEGELIN ; 22 % : MORTENSEN, WOOLMER et BENNETT).

Ces métastases thyroïdiennes surviennent généralement longtemps après l'apparition du cancer primitif :

— dix ans (WELTI et HUGUENIN) ;

— neuf ans (LINTON).

Elles se localisent le plus souvent sur des zones anormales de la glande, zones adénomateuses ou en transformation fibreuse.

En fait, non seulement ces tumeurs secondaires sont rares, mais les lésions cliniquement décelables sont exceptionnelles.

CHAPITRE VI

Pronostic

— I —

Quel que soit leur destin propre, l'apparition de métastases pulmonaires aggrave incontestablement le pronostic du cancer thyroïdien.

WARD souligne la signification pronostique grave de la survenue des métastases, même si elles fixent l'iode.

FRAZELL et DUFFY rappellent que c'est souvent par dissémination à distance que meurent les malades.

Et, il faut bien le reconnaître, si certaines formes histologiques du cancer thyroïdien jouissent d'un pronostic favorable, c'est bien souvent en raison de leur peu de tendance à métastaser, en particulier au poumon. Ce caractère trouverait son explication, d'après certains auteurs, dans l'attribution à la sécrétion thyroïdienne, d'une action freinatrice.

En effet, ils ont remarqué que le cancer thyroïdien se développait généralement sur une lésion préalable.

Et même DARGENT et GUINET ont pu constater l'apparition de métastases thyroïdiennes après un traitement freinateur par le lugol.

— II —

Cependant la survenue de métastases pulmonaires n'est pas incompatible avec une survie *prolongée*. L'observation que nous avons rapportée en est un exemple.

Nous allons étudier maintenant les éléments de ce pronostic.

— III —

Ce sont non pas tant :

1. LE SEXE :

Son rôle est discuté. DESAIVE et CLOSON pensent que le cancer thyroïdien est plus grave chez l'homme. A l'opposé, REDON et Rou-

JEAU relèvent chez l'homme 9 survies de cinq ans sur 23 cas, alors qu'ils n'en retrouvent que 13 sur 49 chez la femme.

2. Et LA FORME ANATOMIQUE :

On a pu rencontrer des formes miliaires, des formes massives de haute, basse ou moyenne malignité (LEE). Mais il semble pourtant que le pronostic soit spécialement mauvais dans la lymphangite carcinomateuse et la forme nodulaire disséminée.

3. Que SURTOUT L'ÂGE :

Son influence est incontestable. Le pronostic est nettement plus favorable chez l'enfant.

En accord avec d'autres auteurs (HARE et DESAIVE), REDON a pu écrire : « La lenteur d'évolution du cancer thyroïdien, la longue survie possible même dans les formes récidivantes ou métastatiques, rendent particulièrement intéressantes à suivre et à grouper les formes débutant dans l'enfance. »

Il faut signaler que le pronostic est nettement plus défavorable chez le sujet de plus de cinquante ans.

4. LA FORME HISTOLOGIQUE :

C'est le deuxième élément de pronostic très important. Pour HORN et DULL, le pourcentage des survies est en relation directe avec le type histologique du cancer.

Les formes indifférenciées ont un pronostic sensiblement plus sombre que les autres formes histologiques.

JACOBSON ne relève que 3 survies de cinq ans à côté de 10 décès en moins d'un an sur une statistique de 13 cas.

Cet avenir spécialement défavorable des formes indifférenciées est également reconnu par REDON et ROUJEAU, FOOTE, qui par ailleurs précisent que ce sont les *adéno-carcinomes* qui ont le meilleur pronostic.

Parmi ces adéno-carcinomes, ce sont les formes *papillaires* qui sont les moins graves. CRILE et HAZARD, DARGENT et GUINET insistent sur leur faible évolutivité.

Les adénomes semblent avoir également un pronostic favorable. A tel point que HARE et SALZMANN se refusent à inclure parmi les cancers les adénomes alvéolaires avec invasion (sur 49 cas, ils n'ont jamais vu de localisation métastatique).

DESAIVE et CLOSON résument ainsi ces opinions :

- le pronostic le plus défavorable revient aux cancers indifférenciés et aux sarcomes ;
- le meilleur aux adénomes malins et adéno-carcinomes papillaires ;
- les adéno-carcinomes alvéolaires, acineux, trabéculaires ayant un pronostic intermédiaire.

Enfin REDON et ROUJEAU, dans une statistique portant sur 43 cancers, relèvent les chiffres suivants de survies de cinq ans :

- 3 adénomes vésiculaires sur 3 ;
- 3 épithéliomas vésiculaires sur 9 ;
- 2 adénomes papillaires sur 2 ;
- 4 épithéliomas papillaires sur 5 ;
- 8 épithéliomas indifférenciés sur 21.

Au total, deux éléments ont une importance capitale : l'âge et la forme histologique.

Le pronostic étant bien plus favorable :

- chez l'enfant ;
- dans les cas d'adénomes invasifs et de cancers papillaires.

— IV —

MINOR a montré que le délai moyen de survie après l'apparition des métastases pulmonaires était, dans le cadre des cancers thyroïdiens, de *dix-huit mois*.

Ce délai est beaucoup plus important que celui observé dans les autres types de cancers, puisque les plus longs délais de survie après ceux du cancer thyroïdien sont ceux de l'hypernéphrome et du tératome testiculaire respectivement évalués à 9,4 et 3,2 mois.

Ce délai déjà important peut s'observer en l'absence de toute thérapeutique, comme cela s'est produit dans l'observation rapportée au début de cette étude, la malade étant restée sans traitement de ses métastases pulmonaires pendant plus de dix ans.

Mais la thérapeutique est encore capable bien souvent d'augmenter la durée de ces survies prolongées, c'est ce que prouvera l'étude du traitement.

CHAPITRE VII

Traitement

Le traitement des métastases pulmonaires du cancer de la thyroïde ne peut être artificiellement dissocié de l'ensemble du traitement du cancer thyroïdien car on ne peut concevoir de traiter uniquement une des localisations d'un néoplasme.

Mais la métastase pulmonaire peut être la seule lésion encore évolutive d'un cancer thyroïdien, la tumeur mère ayant été antérieurement traitée et ne présentant aucune trace de récurrence.

Les modalités thérapeutiques applicables, nous le verrons, à la tumeur primitive et à ses métastases pulmonaires, jouissent d'une relative indépendance.

Nous envisagerons successivement :

- les méthodes thérapeutiques ;
- et leurs indications.

* *

METHODES — THERAPEUTIQUES

I. — TRAITEMENT PAR L'IODE 131

L'utilisation de l'iode 131 a complètement révolutionné le traitement des métastases pulmonaires du cancer thyroïdien en y introduisant une thérapeutique *spécifique*.

La première observation de métastases de cancer thyroïdien traitées par l'iode 131 date de 1946 ; elle est due à SEIDLIN, MARINELLI et OSHRY :

Il s'agit d'un malade ayant subi en 1923, à l'âge de trente ans, une thyroïdectomie totale pour adénome entraînant un syndrome compressif.

En 1939, en même temps que se développe un syndrome d'hyperthyroïdie, on constate l'apparition d'une métastase au niveau de la douzième vertèbre dorsale pour laquelle on pratiqua une laminectomie.

En 1941, le cliché thoracique révèle dans le lobe inférieur gauche et l'angle cardio-phrénique droit, la présence de nombreuses ombres circulaires très suspectes.

Diverses autres métastases osseuses se développèrent par la suite (fémorales, iliaques, costales); elles furent traitées sans succès par la radiothérapie.

En 1943, après administration de radio-iode, les mesures extérieures au compteur de Geiger montrèrent la fixation d'iode par toutes les métastases déjà reconnues et permirent de découvrir une métastase crânienne qui fit sa preuve radiologique ultérieurement. Elles précisèrent enfin l'absence de fixation iodée dans la région cervicale.

A la suite du traitement par l'iode 130 et l'iode 131, apparut une certaine amélioration reflétée par la prise de poids, une tendance à l'hypothyroïdie et un arrêt, sinon une régression des métastases sur les radiographies.

Une trépanation de la lésion crânienne permit de constater que le tissu métastatique s'était complètement nécrosé sous l'action du radio-iode.

En outre, fait curieux, ce tissu nécrosé sous l'action du radio-iode fixait encore une certaine quantité d'iode radio-actif.

Cinq ans plus tard, cette amélioration persistait.

A) CONDITIONS D'UTILISATION

1° Une fixation suffisante de l'iode radio-actif par les métastases : la quantité de radiations reçues par la tumeur doit être comprise entre 6 et 10.000 r.

2° Une irradiation contemporaine de la moelle osseuse et des organes hématopoïétiques inférieure à un certain taux : moins de 200 à 250 r.

Ce taux dépend de l'iode circulant et des rayonnements émis par l'iode fixé par la tumeur.

B) APPLICATIONS

Nous rappellerons d'abord le pourcentage de *cancers justifiables* d'un traitement par l'iode 131.

COLIEZ, dans la littérature, dénombre sur 1.184 testés, 380 cas qui ont pu être mis au traitement par le radio-iode. Sur 168 cas personnels, 78 ont pu bénéficier de ce traitement.

Mais ceci concerne les cancers thyroïdiens dans leur ensemble.

En ce qui concerne le cancer thyroïdien avec métastases pulmonaires, dans la même statistique, sur 54 cas, un traitement valable a pu être entrepris 15 fois.

Un certain nombre de ces malades avaient subi une thyroïdectomie préalable. Nous avons vu qu'il était rare que les métastases fixent l'iode à une concentration suffisante d'emblée, sans traitement préalable de la tumeur initiale.

MARINELLI, sur 27 cas, en retrouve un seul ayant une concentration d'iode suffisante au niveau de métastases pour justifier d'emblée une thérapeutique par le radio-iode.

GREEN, TAIT et WORSNOP, sur 18 cas, retrouvent également un seul cas.

MALLET rapporte une observation intéressante :

Une malade de soixante-deux ans présentait un lobe droit nodulaire fixé du volume du poing ; un lobe gauche très augmenté de volume et dur, le tout fixé et accompagné d'adénopathie et de ganglions axillaires bilatéraux du volume d'une noix.

En outre, l'examen pulmonaire révéla une prolifération métastatique diffuse et les radios osseuses de multiples localisations, en particulier crâniennes.

Dans ce cas, il était intéressant de chercher si les métastases présentaient une affinité par l'iode 131. C'est ce qui révéla une fixation d'iode 131 à leur niveau.

Le déplacement au compteur blindé notait encore, cinq jours après, l'ingestion de 4 millicuries, une distribution quasi généralisée de l'activité, en particulier au niveau des régions du thorax où la radiographie avait révélé des métastases. Cette malade à qui il a été donné de petites doses d'iode 131 (4 millicuries tous les quinze jours) fut très améliorée du point de vue local, général et fonctionnel.

Pour pouvoir étendre les indications thérapeutiques de l'iode 131 au niveau des métastases du cancer thyroïdien, on s'est efforcé d'augmenter le taux de leur fixation en iode. Plusieurs attitudes peuvent être adoptées :

1. DESTRUCTION DE LA TUMEUR PRIMITIVE

Le meilleur procédé paraît être avant tout la destruction de la tumeur primitive.

La thyroïdectomie chirurgicale, même partielle, paraît avoir une action notable (DARGENT et BERGER).

Pour GREEN, il faudrait la pratiquer toujours avant d'entreprendre un traitement par le radio-iode, car en dehors de l'accroissement de fixation qu'elle peut produire au niveau des métastases, elle serait capable de prévenir, dans une certaine mesure, l'apparition de crises thyroïdiques, de lésions du voisinage.

Si l'intervention n'est pas réalisable, on pourra envisager une *thyroïdectomie fonctionnelle* par l'iode radio-actif.

Celle-ci est éventuellement possible dans les cas favorables où la tumeur primitive retient l'iode. Mais pour COLIEZ et TUBIANA, en dehors d'une telle éventualité, elle pourrai même être déterminée par la radio-activité de l'iode fixé sur les tissus sains.

GREEN, par contre, juge que la destruction de la fonction thyroïdienne par l'iode est à éviter car elle entraînerait une diminution parallèle du pouvoir de concentration iodée des métastases et la dose thérapeutique ne pourrait plus alors être atteinte.

Les résultats de cette thyroïdectomie chirurgicale et fonctionnelle peuvent apparaître dans les semaines ou les mois qui suivent sa réalisation.

DARGENT et BERGER indiquent qu'elle peut se manifester de quinze jours à huit mois plus tard. Pourtant DOBYNS et MALOOF signalent un cas où l'augmentation de la fixation s'est produite le lendemain de la thyroïdectomie.

Elle serait plus fréquente, d'après COLIEZ et TUBIANA, pour les épithéliomas vésiculaires que pour les épithéliomas papillaires ou anaplasiques.

Mais le taux de résultats favorables est controversé.

Les auteurs anglo-saxons notent 2/3 de résultats satisfaisants.

COLIEZ et TUBIANA, sur 21 cas de non fixation, retrouvent 9 fixations après thyroïdectomie (3 cancers étaient de type indifférencié ou anaplasique).

DARGENT et BERGER, après 6 thyroïdectomies (5 chirurgicales et 1 par l'iode), ont enregistré 4 échecs dont 3 augmentations de métastases.

KRAMER, CONCANNON, EVANS et CLARK, sur 35 cancers, effectuent 6 thyroïdectomies (4 chirurgicales, 1 par l'iode 131, 1 par radiothérapie) et enregistrent 6 échecs.

Les résultats ne sont donc pas concordants, mais même pour les auteurs les plus pessimistes, la thyroïdectomie reste généralement capable d'augmenter le pouvoir fixateur d'iode des métastases.

2. THYRÉO-STIMULINE HYPOPHYSAIRE

Un autre moyen d'augmenter le taux de fixation en iode est l'emploi de la thyro-stimuline hypophysaire.

Elle serait efficace pour un bon nombre d'auteurs, mais elle agirait plus sur la tumeur mère que sur les métastases.

On a signalé toutefois un cas d'accroissement de la fixation d'iode par la métastase et non par la thyroïde elle-même chez un patient non thyroïdectomisé.

J.B. TRUNNELL a rapporté 3 résultats favorables sur 6 tentatives après une thyroïdectomie. Un exemple typique de l'activité favorable de la thyro-stimuline hypophysaire est donné dans l'observation de TUBIS et BAUER :

Il s'agit d'un homme de vingt-sept ans qui avait subi en mai 1951 une thyroïdectomie et un évidement ganglionnaire du cou pour cancer thyroïdien.

Le malade était en bon état apparent et prenait 4 g de thyroïde par jour. Après quatre semaines, arrêt de la thérapeutique thyroïdienne. Le patient devient hypothyroïdien et on ne décèle alors aucune fixation de l'iode 131 au niveau du cou.

Après administration de thyro-stimuline hypophysaire et de 300 mc d'iode 131, on retrouve une fixation cervicale antérieure témoignant ou de la présence d'une métastase ou de la persistance d'un peu de tissu normal. Une biopsie n'étant pas facile à faire à cause de la cicatrice déjà importante au niveau du cou, on décide de tenter de détruire ce tissu avec des doses thérapeutiques de l'iode 131.

Les mesures externes montrèrent alors plusieurs zones de fixation d'iode 131 au niveau du cou et des poumons où se trouvaient des métastases pulmonaires, et on administra alors 115 mc, puis le 22 avril, sans nouvel apport de thyro-stimuline hypophysaire, 25 mc ; on ne retrouva plus aucune fixation d'iode au niveau du cou. Ceci indiquait qu'il s'agissait de métastases et que l'iode 131 plus la thyro-stimuline hypophysaire avaient permis de les découvrir, probablement de les traiter.

Après administration, en mars 1954, d'une dose de 10 mc précédée de thyro-stimuline hypophysaire, aucune métastase ne fut plus retrouvée et on ne trouva pas non plus aucune trace de radio-thyroxine dans le plasma. Les métastases stimulées par la thyro-stimuline hypophysaire ont donc fixé l'iode 131 qui a pu servir à leur niveau d'agent thérapeutique.

3. ADMINISTRATION D'ANTI-THYROÏDIENS à doses prolongées après thyroïdectomie.

RAWSON et LAMARQUE qui préconisent cette méthode et l'emploi du thiouracil, signalent 4 très bons résultats sur 9 traitement entrepris.

4. MÉCANISME D'ACTION

Thyroïdectomie, administration de thyro-stimuline hypophysaire, traitement prolongé par anti-thyroïdien de synthèse ont tous le même but : développer le pouvoir fonctionnel des métastases et d'accroître leur possibilité de fixation d'iode, car plus elles sont irradiées, plus leur activité baisse rapidement et plus rapidement elles se calcifient et se détruisent.

Il n'est pas toutefois certain que l'augmentation de la fixation de radio-iode après thyroïdectomie soit due à une augmentation com-

pensatrice de l'activité endocrinienne du tissu métastatique : elle dépend peut-être d'une diminution plus lente du radio-iode plasmatique (COLIEZ).

D'ailleurs le tissu métastatique peut garder une activité même si le tissu normal récupère sa fonction.

En outre, TUBIS et BAUER ont montré que même si au cours d'un traitement à l'iode 131 les métastases perdaient leur activité endocrinienne (pouvoir de sécrétion prouvé par l'existence dans le plasma de radiothyroxine endogène), elles pouvaient toujours être capables de capter l'iode et d'être retrouvées par scintillation.

L'accroissement de fixation de l'iode 131 par les lésions à distance, après thyroïdectomie, paraît donc dépendre d'actions complexes.

LES CONTRE-INDICATIONS DE L'IODE 131

Elles découlent avant tout du climat dans lequel se développe l'affection et de l'état général du malade.

Ce sont surtout :

- mauvais état général ;
- compression des voies respiratoires ;

mais aussi pour HUGUENIN :

- âge élevé ;
- évolution particulièrement lente.

C) POSOLOGIE

Elle varie selon les auteurs et est fonction du métabolisme iodé.

SEIDLIN, OSHRY et YALOW préconisent, en 1948, des doses de 500 à 2.000 microcuries d'iode 131 par voie buccale.

COLIEZ et TUBIANA conseillent des doses moyennes de 100 mc par ingestion à renouveler au besoin.

KRAMER et CONCANNON utilisent des doses initiales de 100 à 150 mc.

TUBIS et BAUER parlent de doses de 25 mc à 100 mc, mais ils pensent que de plus hautes doses pourraient être utilisées avec profit.

CRILE pense que l'on peut employer avec succès, notamment dans le cadre des cancers papillaires, des doses fractionnées de radio-iode.

DARGENT et BERGER préconisent des doses thérapeutiques de l'ordre de 30 à 100 mc et de 30 à 50 mc pour réaliser une thyroïdectomie fonctionnelle. Ils pensent que les doses thérapeutiques utilisées pour la destruction des métastases doivent être supérieures à 50 mc si l'éli-

mination urinaire et le dosage du radio-iode dans le sérum font apparaître un taux peu élevé.

D) INCIDENTS — ACCIDENTS

1. TROUBLES OVARIENS

On a pu signaler quelques troubles ovariens, mais ils sont rares.

2. TROUBLES SANGUINS

Il faut craindre essentiellement des accidents sanguins : anémie ; agranulocytose.

J.B. TRUNNELL cite un cas de pancytopenie ayant entraîné la mort :

Il s'agit d'un malade porteur d'un cancer thyroïdien et mis à la radiothérapie en 1944. Le traitement n'empêchait pas l'apparition, en 1947, de métastases pulmonaires et, en 1950 et 1951, on entreprend une thérapeutique par l'iode 131. La dose totale prescrite fut de 324 mc réparties en quatre ingestions. Rapidement apparut une anémie puis une leucémie terminale.

3. TROUBLES THYROÏDIENS

Une hypothyroïdie peut très bien apparaître après un traitement iodé.

Pour certains, elle devrait être respectée tout au moins un certain temps, si elle n'entraîne pas de troubles trop graves, car il a été démontré (SIEDLIN et RAWSON) que le développement d'un myxoédème s'accompagnait d'accroissement de fixation métastatique d'iode 131.

Mais CRILE pense que l'hypothyroïdie peut dans certains cas être néfaste et conseille d'administrer avec l'iode 131 de la poudre desséchée de thyroïde.

Il cite, en effet, un cas de carcinome à cellule de Hurthl entraînant un syndrome d'hyperthyroïdie, qui avait essaimé au niveau des poumons. Les métastases étaient stabilisées depuis trois ans. Une administration d'iode 131 amène un accroissement rapide, en même temps que le développement d'une hypothyroïdie. L'état général s'affaiblit rapidement et le malade mourut au bout de neuf mois.

L'auteur pense que cette aggravation des métastases est due à la thyro-stimuline hypophysaire inhibée auparavant par l'hyperthyroïdisme ; on doit noter que ces métastases ne fixaient pas l'iode 131.

DARGENT et BERGER rapportent un cas assez comparable :

Une thyroïdectomie fut pratiquée dans le but d'augmenter la fixation de l'iode 131 par la métastase.

La fixation fut nulle et la métastase augmenta de volume considérablement, puis se stabilisa.

Cette stabilisation parut correspondre avec la repousse d'un fragment fonctionnel cervical.

Il semble donc que l'on puisse, en supprimant chirurgicalement ou fonctionnellement tout tissu thyroïdien sécrétant, déclencher un développement considérable du tissu métastatique sans augmenter sa capacité de fixation iodée.

Même en dehors des accidents thérapeutiques par excès de thyroïdostimuline hypophysaire avec hypothyroïdie, il existe d'autres indications d'association des extraits thyroïdiens et de l'iode 131.

BALME en cite un exemple très intéressant :

Sa malade avait eu, à trente-six ans, une thyroïdectomie suivie de radiothérapie pour carcinome thyroïdien (le début de l'affection semblait remonter à dix-sept ans).

Elle avait, au moment de son intervention, des métastases pulmonaires de type nodulaire avec dyspnée importante.

Une épreuve par le radio-iode pratiquée à ce moment montra une fixation cervicale minime de 9 % de la dose au bout de vingt-quatre heures et une fixation thoracique importante de 30 %.

Le traitement par le radio-iode semblait indiqué et fut mis en œuvre.

Mais la recherche de la fixation iodée fait à plusieurs reprises dans les mois qui suivirent révéla une fixation métastatique progressivement croissante qui finit par atteindre 50 % de la dose totale en vingt-quatre heures alors que la fixation était nulle au niveau du cou.

Il apparut donc que, pour produire une action quelconque, il serait nécessaire d'administrer des doses prohibitives d'iode.

C'est pourquoi on entreprit plutôt un traitement par la thyroxine, espérant que, si la métastase se comportait comme un goitre nodulaire, elle régresserait lentement.

Au bout de trois mois de ce traitement, une nouvelle recherche iodée ne permit de retrouver aucune fixation, ni cervicale, ni thoracique.

La malade reçut alors sans interruption un traitement par la thyroxine et, quatre ans après son intervention, son état général, ses troubles fonctionnels pulmonaires s'étaient améliorés et l'on notait un effacement discret mais durable des ombres pulmonaires.

Cette observation témoigne de l'intérêt qu'il peut y avoir dans certains cancers à freiner la sécrétion stimulatrice capable d'intervenir sur le développement de lésions métastatiques fonctionnelles ou pas et non de tenter de la développer comme on a l'habitude de le faire.

4. TRANSFORMATION HISTOLOGIQUE du tissu métastatique

Elle a été particulièrement étudiée par WARD qui insiste sur la gravité d'une rechute anaplasique.

Il cite, pour appuyer cette thèse, un exemple démonstratif :

Il s'agit d'un jeune garçon de dix ans chez qui on a pratiqué en 1932 une résection du lobe gauche de la thyroïde avec évidemment des ganglions cervicaux gauches pour adénocarcinome (résultat de l'examen histologique).

La radiographie du thorax révélait à cette époque la présence de métastases, mais en dépit de cet essaimage pulmonaire, l'enfant restait en bonne santé.

Après une nouvelle apparition de nodules cervicaux gauches, on fit un traitement radiothérapique, puis on s'aperçut que la tumeur fixait l'iode radio-actif et on décida de l'utiliser.

L'effet thérapeutique fut très satisfaisant, tout signe clinique de métastase tant cervicale que pulmonaire disparurent.

La radiographie montra un nettoyage apparent des champs pulmonaires et une dose traçante d'iode 131 se fixa en proportions insuffisantes au niveau des poumons pour être décelable au compteur de Geiger.

Cependant, dès 1950, l'activité tumorale se manifesta à nouveau pendant que des métastases se développaient.

En septembre 1952, une biopsie des métastases cervicales montra qu'il s'agissait d'un tissu tumoral de type anaplasique ; en juillet et en août 1952, le traitement par l'iode 131 avait montré une fixation très modeste ; on attribua à la nature anaplasique de la tumeur ce manque de fixation. Celle-ci ne fut pas accrue par l'administration de la thyro-stimuline hypophysaire.

Le malade mourut le 16 octobre à l'âge de trente ans. A l'autopsie, il existait un adéno-carcinome de la thyroïde avec métastases de type anaplasique dans le poumon et la plèvre, les ganglions médiastinaux et abdominaux, le rein, la surrénale gauche, les tissus cervicaux et la trachée. On nota de plus la disparition de tout le tissu glandulaire thyroïdien supprimé par la chirurgie et les radiations.

En résumé, chez ce malade, les métastases pulmonaires étaient restées latentes pendant huit ans. Elles fixaient de façon remarquable l'iode 131, mais la récurrence, après emploi thérapeutique du radio-iode, a été de type anaplasique ; elle ne fixa plus l'iode radio-actif et amena rapidement la mort du malade.

Les rechutes de type anaplasique ne sont pas fatalement de grande gravité. KRAMER décrit un cas de succès du traitement par l'iode radio-actif ; malgré une telle transformation, les tissus cancéreux continuaient à fixer l'iode :

Une jeune femme de vingt ans, en juin 1948, présenta un adéno-carcinome de la thyroïde avec métastases cervicales et pulmonaires. Un traitement par l'iode 131 fut entrepris d'avril 1949 à août 1950, entraînant une amélioration immédiate.

En décembre 1949, un nodule cervical lymphatique postérieur fut examiné histologiquement et se révéla être du type carcinome anaplasique. Il avait pourtant une haute teneur en iode.

La malade a été suivie constamment et vue pour la dernière fois en août 1954 ; aucune tumeur résiduelle ne put être retrouvée. A cette époque, les clichés thoraciques restaient normaux, la malade absorbait régulièrement des extraits thyroïdiens et menait une vie tout à fait normale.

Il s'agissait donc ici d'un cas de carcinome bien différencié et sécrétant avec extension avancée chez une jeune femme qui n'avait pas eu de traitements antérieurs pour son affection. L'iode 131 eut une action remarquable.

E) LES RESULTATS DU TRAITEMENT PAR L'IODE

Ils sont assez controversés.

Certains auteurs restent pessimistes :

Ainsi, WARREN et MEISNER ont pu dire que « l'iode 131 est le plus souvent inefficace, sauf dans quelques cas de cancers très différenciés ».

EGMARK et LARSSON : « L'iode 131 n'a guère répondu aux espoirs fondés sur lui. »

KRAMER, CONCANNON, EVANS et CLARK donnent des statistiques avec peu de succès. Sur 8 malades traités par l'iode 131, ils relèvent :

- un cas trop récent pour être jugé ;
- une survie de cinq ans en bon état ;
- une récurrence ;
- un décès au bout de trois ans ;
- 4 morts rapides.

Cependant il se dégage de la plupart des travaux que les chiffres de 20 à 25 % de résultats favorables soient à retenir.

Les statistiques suivantes en sont un reflet :

DARGENT et BERGER, sur 4 malades traités : un résultat favorable.

FREEBERG, URELES, LESSES et GARGILL, en 1950, citent 30 observations de traitement de carcinomes thyroïdiens par l'iode 131 et montrent que dans un tiers des cas environ, on avait pu noter une amélioration consécutive à la thérapeutique.

COLIEZ et TUBIANA, en 1954, établirent une statistique portant sur 1.184 cas relevés dans la littérature. 380 avaient été traités par l'iode radio-actif avec 98 bons résultats ; dans 7 cas, il y avait survie de plus de cinq ans dont 5 sans signe d'évolution.

Dans leurs statistiques personnelles, ces auteurs retrouvent un taux de résultats favorables un peu inférieur : sur 57 cancers avec métastases testées, 42 furent mis au traitement iodé avec 8 bons résultats.

1° Dans 27 cas, les malades ne reçurent qu'une dose : qu'il s'agisse de métastases non fonctionnelles (18 cas) ou d'évolutions trop rapides (9 cas), on compte 27 décès, dont une survie de plus de cinq ans.

2° 15 fois plusieurs doses furent administrées et on enregistra :

- 4 très bons résultats dont :
- 1 sur un cancer vésiculaire ;

- 1 « papillaire ;
- 2 « anaplasique ;
- 4 bons résultats dont :
 - 2 sur un cancer vésiculaire ;
 - 2 « anaplasique ;
- 4 résultats temporaires ;
- 2 refus de soin ;
- 1 décès intercurrent.

Et, en fin de compte : 4 survies de plus de cinq ans, 1 de plus de trois ans et 6 décès (parmi lesquels : 4 survies de plus de cinq ans).

Deux patients ne présentent actuellement aucun signe clinique radiologique ou isotopique permettant de penser qu'il persiste du tissu cancéreux en évolution.

Ils attribuent cependant à l'iode de beaux succès et le jugement de COLIEZ et TUBIANA paraît bien résumer l'opinion que l'on peut se faire sur le traitement des métastases pulmonaires du cancer thyroïdien par l'iode radio-actif : « De bons résultats, disent-ils, ne peuvent être obtenus que dans une faible proportion de cas, mais alors ces résultats peuvent être spectaculaires, encore que le recul manque pour les juger définitivement.

« Il faut penser que ces survies prolongées et ces guérisons apparentes ont été obtenues chez des sujets qui paraissaient avoir dépassé le stade thérapeutique : métastases pulmonaires en lâcher de ballons qui ont disparu, carcinome miliaire qui ont régressé, paraplégie avec incontinence totale des matières et des urines qui s'est remis à marcher. »

II. — TRAITEMENT RADIOTHÉRAPIQUE

La radiothérapie occupe, à côté de l'iode 131, une place importante dans le traitement des cancers secondaires du poumon d'origine thyroïdienne et la radio-sensibilité d'une tumeur est un élément important de bon pronostic. Elle dépend en grande partie de son type histologique.

Pour REDON, ROUJEAU, DARGENT et GUINET :

- les épithéliomas papillaires sont les plus radio-sensibles ;
- les épithéliomas atypiques sont peu radio-sensibles.

HARE et SALZMAN précisent que les cancers à petites cellules le sont plus que les cancers à grandes cellules.

Pour les épithéliomas différenciés, les résultats sont variables, peut-être en raison de leur polymorphisme.

Certains auteurs pensent que l'existence de métastases contre-indique le traitement radiothérapique de la tumeur thyroïdienne primitive (DOR, SPINDRICH).

D'autres pensent même que la radiothérapie cervicale pourrait être responsable d'un certain nombre de disséminations ou de poussées évolutives (WELTI, HUGUENIN, ROUJEAU).

FRANTZ, HANDFORD et REGERS qui étudient des cas de tumeurs papillaires, ont fait remarquer que les 4 cas mortels de leur statistique avaient été irradiés et que l'apparition de métastases pulmonaires succédait à la radiothérapie.

Néanmoins, son action est parfois incontestable, et DOR, DUFFY et FITZGERALD insistent sur la possibilité de son utilisation dans le traitement des métastases thyroïdiennes.

FRAZELL et DUFFY rapportent un cas où de petites doses de rayons sur le thorax ont entraîné la disparition complète de métastases pulmonaires, à tel point que le patient est resté indemne et qu'il est mort au bout de dix ans d'une affection intercurrente.

JACOBSON nous relate l'histoire d'un malade opéré deux fois d'un goitre et développant cinq ans plus tard des métastases pulmonaires.

On traita ces métastases par téléradium et, au bout de deux ans, le malade était en bonne santé et ne présentait plus aucun trouble (histologiquement, il s'agissait d'un adéno-carcinome papillaire).

WARREN et ALVIZONI rapportent de leur côté 4 cas de métastases pulmonaires chez l'adolescent et l'enfant. Ils enregistrent 2 décès au bout de deux ans et 2 succès par traitement radiothérapique sur les métastases pulmonaires (histologiquement, il s'agissait d'un adéno-carcinome papillaire et d'une tumeur à petites cellules).

— Dans le *premier cas* : la malade, une fillette de neuf ans, fut traitée uniquement par radiothérapie, tant pour sa lésion thyroïdienne et ses adénopathies que pour une métastase pulmonaire qui disparut sous rayons X.

— Dans le *second cas* : il s'agissait d'une enfant opérée à onze ans pour un adéno-carcinome papillaire de la thyroïde, opération complétée par un curage ganglionnaire et de la radiothérapie locale.

Elle présenta au bout de six, puis de neuf ans, des récidives locales extirpées chirurgicalement.

Au bout de douze ans, apparurent des métastases pulmonaires traitées par radiothérapie.

Actuellement, au bout de vingt-deux ans, elle est bien portante et n'a aucune réapparition de métastases pulmonaires ni aucune récidive locale.

HARE et NEWCOMB citent un exemple particulièrement démonstratif de régression. Après action de la radiothérapie sur des métastases pulmonaires apparues après plusieurs récides de la tumeur primitive :

Une petite fille de onze ans fut examinée le 25 janvier 1930 pour un goitre apparu un an et demi auparavant et qui ne déterminait aucun trouble fonctionnel. Une biopsie faite neuf mois avant n'avait retrouvé que du tissu normal.

Une deuxième biopsie, six mois après la première, décelait un adénome papillaire dans un tissu thyroïdien aberrant.

Un traitement radiothérapique avait été entrepris sans résultat, mais lorsqu'on vit la malade en janvier 1930, une nouvelle biopsie montra la présence d'un adénocarcinome papillaire dans du tissu thyroïdien aberrant. Il n'y avait aucun signe de destruction par le traitement radiothérapique.

On fit alors une ablation chirurgicale de la tumeur et l'intervention fut suivie de deux traitements radiothérapiques.

Trois ans plus tard, en 1933, apparut un petit nodule dans la région sterno-claviculaire ; il resta stationnaire trois ans ; on l'enleva en 1936 et la biopsie affirma, à nouveau, qu'il s'agissait d'un adénocarcinome papillaire.

On établit alors de nouveau un traitement radiothérapique : 1.200 r de chaque côté.

En 1938, apparut encore un petit nodule de même type sur le côté gauche de la trachée. Il fut également extirpé.

C'est en novembre 1941 qu'une radiographie thoracique de contrôle releva la présence de nombreux nodules dans le champ pulmonaire gauche.

En mars 1942, l'aspect radiologique était identique. On entreprend un traitement radiothérapique sur les deux champs pulmonaires de mars 1942 à mai 1943.

Des radiographies successives montrent la régression progressive des lésions.

En mai 1944, les champs pulmonaires étaient parfaitement clairs.

En mai 1948, cet état persistait.

En conclusion : la radiothérapie garde incontestablement ses indications et surtout, lorsqu'il s'agit de métastases de cancers papillaires, elle peut permettre d'enregistrer des résultats extrêmement intéressants, d'autant qu'ils sont rarement redevables d'un traitement au radio-iodé.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

L'exérèse de tumeurs métastatiques pulmonaires a vu, ces dernières années, ses indications s'accroître sous l'influence des progrès de la chirurgie thoracique.

A) CRITERES D'INTERVENTION

De nombreux auteurs se sont attachés à préciser quels étaient les critères d'intervention.

1. CRITÈRES LIÉS A LA TUMEUR PRIMITIVE

— Il faut quelle soit opérée ou opérable (mais parfois on ne peut retrouver le cancer primitif).

Dans le premier cas, il ne doit y avoir aucune trace de récurrence retrouvée au niveau de la tumeur primitive, malgré des investigations très complètes et en particulier un examen histologique si possible (ALEXANDER).

— Il ne doit pas exister d'autres métastases : cependant (DENK) on pourrait intervenir malgré des métastases cérébrales ou surrénales.

2. CRITÈRES LIÉS A LA MÉTASTASE ELLE-MÊME

En principe, la métastase doit être unique, il ne doit pas y avoir d'atteinte des organes voisins, de la paroi ou de la plèvre (KELLY, MEYER), pas de propagation au médiastin (MEYER), pas d'adénopathie satellite (SANTY), pas d'atteinte nerveuse : phrénique et récurrentielle (KELLY, LANGSTON). Mais pour MEYER, l'unicité n'est peut-être pas un critère absolu, encore qu'il ne faille pas, cela est évident, opérer des métastases étendues et bilatérales ; il cite en particulier les cas de MAMMIX, HAIGHT, EHRENHAFF, LINGSKOG et de lui-même qui ont opéré deux masses limitées mais bilatérales.

3. ROLE DE L'INTERVALLE LIBRE entre l'apparition de la tumeur primitive et celle de la métastase

a) Il varie de quelques mois à quelques années (quarante ans même dans l'observation de FRIEDLANDER, mais il n'existe pas, il est vrai, de preuve histologique lors de l'ablation de la tumeur primitive).

— Il est difficile à déterminer, car souvent se produisent entre temps des récidives locales.

— Il peut être nul et on peut voir des métastases découvertes et opérées avant la tumeur primitive.

Néanmoins :

— pour SEILER, il reste en général de un à quatre ans ;

— pour HOOD, de un à cinq ans dans 58 % des cas.

En effet :

— SEILER, sur 52 cas, en relève 7 de plus de dix ans ;

— MERLIER, sur 97 cas, en relève 12 de plus de dix ans.

b) DENK, MEYER et MERLIER pensent que plus cet intervalle libre est long, plus le pronostic est favorable.

Par contre, SEILER affirme qu'un long intervalle libre n'est pas de meilleur pronostic.

B) INTERVENTIONS PRECONISEES — RESULTATS

Tous les types de résection ont été utilisés, depuis la pneumonectomie jusqu'aux excisions locales, en passant par la lobectomie, la résection segmentaire ou atypique.

Il ne semble pas, et c'est particulièrement la thèse de SEILER, que le type d'intervention influe beaucoup sur le taux de survie. C'est pourquoi on préconise surtout à l'heure actuelle les interventions à minima.

La résection segmentaire ou la lobectomie resteraient (selon HOOD et SEILER) les interventions de choix.

Mais évidemment l'importance de la résection dépend en premier lieu de l'extension de la lésion.

Les résultats de la chirurgie sont assez encourageants. On a enregistré des prolongations de survie souvent appréciables. Les succès de cette thérapeutique seraient, pour SANTY, plus importants que lorsqu'il s'agit de cancers primitifs.

— MERLIER donne un taux de 46 % de survie.

— SEILER donne un taux de 37 % de survie.

— HOOD donne un taux de 39 % de survie.

— ALEXANDER et DUCUING donnent un taux de 20 % de survie de plus de deux ans.

— MERLIER donne un taux de 10 % de survie de plus de cinq ans.

— EDWARDS cite un cas de survie de dix-huit ans.

— CHURCHILL cite un cas de survie de douze ans.

— ALEXANDER cite un cas de survie de dix ans.

Ces résultats sont donc dignes d'intérêt, d'autant qu'il n'est pas toujours possible d'affirmer avant l'intervention que la tumeur est métastatique (SWEET).

Certes l'évolution du cancer abandonné à lui-même est imprévisible, et la prolongation de survie difficile à apprécier, mais l'effet palliatif semble suffisant et surtout le degré de confort apporté au malade justifie l'intervention (SEILER et MEYER).

HUGUENIN a pu dire à juste titre : « Les résections pulmonaires doivent être conseillées à titre au moins palliatif, en raison de l'amélioration subjective, chaque fois que la métastase pulmonaire est isolée ou localisée dans un seul champ pulmonaire et principalement s'il existe une atteinte bronchique. »

Dans le cadre du cancer thyroïdien, l'utilité de la chirurgie est peut-être moindre que dans d'autres cancers secondaires, étant donné que l'on possède une arme spécifique, cependant elle reste importante.

EN DEHORS DE CES TROIS PRINCIPAUX TRAITEMENTS, les autres thérapeutiques tiennent vraiment peu de place.

On a essayé de freiner le développement des métastases par des procédés aux visées endocriniennes.

On a utilisé les extraits thyroïdiens, la diiodothyrosine, la thyroxine en tant que freinateur de sécrétions de thyro-stimuline hypophysaire ; en réalité, aucun résultat probant n'a été enregistré. Rappelons cependant ici la possibilité d'associer avec succès, dans certains cas, l'iode 131 et la thyroxine.

Dans le même but fut proposé l'emploi de médicaments susceptibles de freiner la sécrétion hypophysaire, telle la paraoxypropionphénone, en particulier par HUGUENIN qui en signalait même « l'action semble-t-il élective sur les métastases pulmonaires » et « la disparition au moins momentanée de lésions que l'habitude faisait considérer comme progressivement croissante et de pronostic absolument fatal ».

En réalité, l'action sur la tumeur primitive n'était jamais appréciable et les échecs fort nombreux.

* *

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Les indications thérapeutiques seront posées sur les résultats d'un bilan complet.

I. — BILAN LOCAL

1. EXAMEN CLINIQUE DE LA RÉGION CERVICALE

Il comportera en premier lieu un examen clinique de la région cervicale portant sur la glande et les chaînes ganglionnaires voisines.

a) S'il y a déjà eu un traitement, il faut préciser la thérapeutique appliquée :

- intervention chirurgicale, de quel type ? ;
- éventualité d'un curage ganglionnaire uni ou bilatéral ;
- d'un traitement radiothérapique, isolé, ou en pré ou post-opératoire.

S'il y a eu exérèse, il faudra préciser si elle est bien complète, s'il n'y a pas de récurrence locale.

Il faudra examiner la cicatrice, les téguments alentour, surtout si le malade a reçu un traitement radiothérapique.

b) Si le malade n'a pas eu de traitement antérieur, l'examen clinique précisera l'état de la glande, son volume, sa consistance, son homogénéité, sa mobilité, notamment aux mouvements de déglutition, sa sensibilité, et recherchera bien entendu tout trouble de compression, en particulier récurrentiel.

Mais dans nombre de cas la glande apparaîtra absolument normale à l'examen clinique, sans aucun nodule, sans augmentation de volume, sans aucune anomalie qui puisse retenir l'attention.

Il faudra d'autre part palper les chaînes ganglionnaires cervicales à la recherche d'un envahissement cancéreux : cette recherche devra être systématique et minutieuse, car bien souvent les atteintes ganglionnaires ont une évolution lente et silencieuse.

2. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Des examens complémentaires seront encore mis en œuvre.

Tout d'abord, exploration par le radio-iode pour localiser la néoplasie et préciser son extension régionale.

Certes, le nombre de cancers thyroïdiens fixant l'iode est faible (26 % pour DARGENT et BERGER); c'est l'apanage, nous l'avons vu, des cancers histologiquement différenciés.

Cette fixation est de toute façon inférieure à celle du tissu sain environnant : une fixation à 40 % du tissu normal étant la plus forte fixation rapportée.

C'est donc essentiellement les zones d'hypofixation qui sont suspectes : 18 à 20 % de nodules thyroïdiens fixant mal l'iode sont néoplasiques (DOBYNS et MALOOF, COLIEZ et TUBIANA).

On conçoit donc la nécessité d'une étude topographique mais qui reste très délicate à réaliser et comprend :

- une étude comparative de la ligne iso-radio-active et des contours tumoraux : si les tracés de la tumeur et de la plage radio-active sont nettement distincts, c'est en faveur de la malignité ;
- une étude des lignes de profil d'activité : clocher et cassure mettent en évidence l'hétérogénéité des tissus, dans le cancer.

Cette exploration de la glande par l'iode 131 permettra également une étude comparative de la fixation au niveau du tissu sain.

Enfin l'exploration au radio-iode de la région cervicale, si elle permet rarement de retrouver une fixation au niveau des ganglions cervicaux (les localisations ganglionnaires étant rarement fonction-

nelles), peut par contre permettre de localiser une tumeur thyroïdienne aberrante ; si on retrouve une zone de fixation anormale au niveau de la région cervicale, il s'agit en règle d'un cancer sur thyroïde aberrante.

Elle peut également permettre de retrouver toute autre localisation aberrante de cancer thyroïdien, en particulier sur goitre plongeant ou thyroïde intra-thoracique.

Enfin, si la glande a été enlevée, elle appréciera la qualité de l'exérèse ; d'autre part, elle pourra guider les examens histologiques très intéressants pour poser les indications thérapeutiques.

On pourra associer à l'exploration par la radio-iode et guidée par elle, une drill-ponction.

Selon COLIEZ et TUBIANA, la drill-ponction donne 75 % de résultats satisfaisants et 10 % des prélèvements effectués par forage biopsique systématique à la moindre anomalie de la fixation d'iode sur les goitres cliniquement bénins ont permis de découvrir un cancer. HUGUENIN donne des chiffres voisins, la « drill ponction » étant capable de révéler la nature cancéreuse de lésions apparemment bénignes dans 8,5 % des cas.

Il existe des dangers :

— hématomes ;

— essaimage en réalité plus classique que réel.

Enfin ce bilan peut être complété par un examen histologique des ganglions qui peut être parfois plus facilement pratiqué.

II. — BILAN GÉNÉRAL

Ce bilan général doit rechercher :

— d'autres métastases, en particulier osseuses, un examen soigneux du squelette est donc indispensable : clinique, radiographique, exploration iodée ;

— d'autres affections possibles.

Il permettra en outre d'évaluer la résistance du patient et son âge physiologique.

Au terme de ce bilan, les indications thérapeutiques peuvent être posées.

I. — Nous envisagerons tout d'abord le cas le plus simple. On se trouve devant un malade déjà traité pour sa tumeur primitive et

présentant des métastases pulmonaires isolées, sans qu'il y ait aucune trace de récurrence locale, ni d'autres localisations.

— Si les métastases pulmonaires fixent l'iode radio-actif à concentration suffisante, cette médication s'impose ; et à condition bien entendu d'être utilisée avec soin et prudence, ses risques semblent assez réduits.

— Si les métastases pulmonaires ne fixent pas ou plutôt ne fixent pas suffisamment l'iode radio-actif, on est en droit d'espérer pouvoir améliorer cette fixation en associant à l'iode radio-actif de la T.S.H. ou des anti-thyroïdiens, surtout s'il s'agit de formes différenciées et en particulier de formes folliculaires.

— En l'absence de fixation de l'iode radio-actif, la radiothérapie (par rayons X ou par téléradium) conserve indiscutablement sa place et ceci surtout dans les formes papillaires.

— Enfin le traitement chirurgical, dans les limites qui lui ont été assignées, garde ses indications tout particulièrement dans les cas de métastases isolées.

II. — Mais, nous l'avons vu, on ne peut détacher artificiellement la métastase pulmonaire d'un cancer thyroïdien de son contexte clinique et envisager séparément le traitement de la métastase et de la tumeur primitive ou de ses récurrences.

1. Si LA TUMEUR MÈRE N'EST PAS EXTIRPÉE et que L'EXÉRÈSE SOIT POSSIBLE, un traitement chirurgical s'impose (BOWING, GRAHAM, MEISNER, HARE, WARD)

— *Thyroidectomie* à laquelle de nombreux auteurs (BOWING, FRICKE, LAHEY, HARE et surtout JACOBSON et WARD) associent systématiquement la radiothérapie bien que d'autres jugent ce complément sans grande efficacité (PORTMAN, GRAHAM, MAC SWAN).

HUGUENIN propose de compléter la chirurgie par un collier de radium.

COLIEZ souligne l'intérêt possible d'une administration d'iode 131 après l'intervention chirurgicale.

On a également proposé de faire suivre la thyroidectomie d'anti-thyroïdiens de synthèse.

En réalité, ces deux derniers procédés relèvent plus d'une thérapeutique d'ensemble que d'un problème de traitement local de la tumeur primitive.

— *En résumé* : si l'exérèse est possible, l'intervention chirurgicale, au besoin complétée par la physiothérapie, semble d'indication indiscutable.

Pour DOR, elle garde ses indications même si on ne peut extirper que partiellement la tumeur primitive. Car cette intervention, même incomplète, amène souvent à elle seule une amélioration de l'état général et une stabilisation des métastases. De plus, nous l'avons vu, elle semble capable d'influer sur la fixation du radio-iode par les lésions à distance.

2. SI PAR CONTRE L'INTERVENTION EST IMPOSSIBLE, on entreprendra un traitement par :

— Iode 131, s'il est fixé suffisamment par la tumeur primitive en surveillant attentivement l'activité fonctionnelle du tissu glandulaire, les signes d'hypothyroïdisme qui peuvent résulter du traitement, surtout en étudiant avec soin le devenir des métastases et en appréciant tant leur aspect radiologique que leur pouvoir fonctionnel.

En mesurant le résultat local, parfois secondairement, une intervention chirurgicale sera possible (HUGUENIN).

— Si l'iode 131 n'est pas fixé, on a pu proposer malgré tout (COLIEZ) l'emploi de l'iode 131 afin de réaliser une thyroïdectomie radio-active à partir du tissu sain.

Là plus qu'ailleurs, on devra suivre le développement des métastases et craindre une poussée évolutive, surtout si elles ne fixaient pas l'iode 131 et s'il existait des signes d'hyperthyroïdie.

— Sinon, on aurait recours à la physiothérapie : rayons X ou collier de radium en sachant employer de très fortes doses dans les formes radio-résistantes.

De toutes façons, dans ces formes, associant à un envahissement local important des métastases à distance, le pronostic est très sombre et les ressources thérapeutiques pauvres.

III. — Dans le traitement de la lésion locale, il ne faudra pas omettre celui des adénopathies.

En principe, s'il existe des adénopathies, on fait un curage ganglionnaire complété par radium ou rayons X en sachant que les métastases ganglionnaires sont volontiers moins radio-sensibles que la tumeur initiale (REDON et ROUJEAU).

En effet, il ne faut guère attendre d'action de l'iode 131 à leur niveau, encore que EGMARK et LARSSON citent un cas de disparition de la tumeur et de ses métastases ganglionnaires maintenu depuis un an.

IV. — Les lésions métastatiques peuvent parfois s'accompagner d'une récurrence locale : son traitement ne diffère guère de celui de la tumeur initiale et là encore l'exérèse chirurgicale est indiquée.

— Cependant, pour COLIEZ, une reprise évolutive strictement limitée pourrait être justiciable d'un traitement par l'iode 131 et rayons X.

— Parfois, cette récurrence se fera sous forme de récurrence ganglionnaire. Ces adénopathies seront là aussi traitées par curage et radiothérapie.

En outre, il est bien évident que s'il existe d'autres métastases que pulmonaires, le traitement devra en tenir compte et il faudra en particulier apprécier leur pouvoir fixateur d'iode qui peut, nous le savons, être fixé différemment par diverses métastases.

— Enfin, pour terminer, on doit envisager l'éventualité rare, mais non exceptionnelle, d'une métastase prévalente dont le diagnostic étiologique n'a pu être porté.

Si on se trouve dans des conditions chirurgicales favorables, l'exérèse s'impose.

Sinon, on doit systématiquement envisager une exploration et au besoin un traitement par l'iode radio-actif, car ce serait une lourde faute devant un cancer secondaire pulmonaire de méconnaître une des deux possibilités thérapeutiques spécifiques que l'on possède : l'iode 131 pour le cancer thyroïdien, œstrogènes pour le cancer prostatique.

Ainsi, grâce d'une part à la malignité relativement peu élevée de nombre de cancers thyroïdiens, grâce d'autre part aux réelles possibilités thérapeutiques et en particulier à l'utilisation de l'iode radio-actif, le pronostic des cancers secondaires pulmonaires d'origine thyroïdienne n'est pas aussi grave qu'on pourrait le penser à première vue et de longues survies peuvent être légitimement espérées.

La survie de vingt ans décrite par WARD, celle de quinze ans de l'observation ici rapportée, nous paraissent particulièrement significatives à cet égard.

Conclusions

I. — Le cancer thyroïdien apparaît comme déterminant 30 % de métastases.

Elles sont électivement pulmonaires (40 %).

II. — Il est essentiel de reconnaître précocement un cancer secondaire d'origine thyroïdienne en vue d'un traitement spécifique éventuel.

Parmi les nombreuses méthodes d'examens que nous avons à notre disposition, l'épreuve de fixation à l'iode 131 reste la plus importante, elle peut apporter une aide considérable au diagnostic.

Elle devrait faire partie des explorations de routine systématiquement mises en œuvre lors de l'enquête étiologique de tout cancer secondaire du poumon.

III. — L'évolution de ces lésions métastatiques dépend de plusieurs facteurs parmi lesquels il faut surtout retenir :

- *L'âge* : les formes de l'enfance et de l'adolescence jouissent d'un meilleur pronostic, contrairement à ce qu'on observe dans les autres types de cancer.
- *Les caractères histologiques* de la tumeur originelle. Les adénomes invasifs et les formes papillaires ont un meilleur pronostic.
- *Les possibilités thérapeutiques* qui sont fonction du degré de radio-sensibilité de la tumeur, des possibilités d'une exérèse chirurgicale et surtout de l'existence d'une concentration en radio-iode, suffisante pour entreprendre un traitement par l'iode 131 ou tout au moins pour légitimer des tentatives de stimulation par la thyro-stimuline hypophysaire ou les anti-thyroïdiens, tout en sachant qu'une thérapeutique de freination hypophysaire (thyroxine ou extraits thyroïdiens) a pu également entraîner des régressions spectaculaires.

IV. — Les thérapeutiques actuelles : radiothérapie, chirurgie et surtout radio-iode, ont maintenant à leur actif des résultats incontestables qui justifient leur emploi. Mais il faut savoir qu'elles sont souvent délicates à manier. Des inter-réactions fonctionnelles pouvant à l'occasion d'un traitement intempestif précipiter l'évolution.

D'un autre point de vue, la possibilité, comme dans notre observation, de survie prolongée en l'absence de tout traitement, incite dans l'appréciation de son rôle à une certaine réserve.

Mais, en l'absence d'éléments permettant de prévoir cette évolution spontanée favorable, on ne doit pas refuser au malade les ressources thérapeutiques actuelles dont on peut légitimement espérer un bénéfice.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
E. BERNARD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

Bibliographie

- ALEXANDER, HAIGHT, ESCHAPASSE. — *Bulletin de l'Association Française pour l'Etude du Cancer*, 1951, p. 96.
- BALME. — *The Lancet*, avril 1954, vol. CCLXVI, p. 812.
- BALMES et THÉVENET. — *Le Poumon et le Cœur*, 1955, n° 10, p. 1013.
- BANYAI. — *Disease of the Chest*, 1950, p. 680.
- BARIÉTY et PAILLAS. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 24 juin 1947.
- BARRETT. — *Journal of Thoracic Surgery*, 1938, vol. 8, n° 2, p. 169.
- BOURGEOIS, LEMOINE et VIC-DUPONT. — *Journal Français de Médecine et Chirurgie Thoracique*, 1955, p. 99.
- BOUSQUET (R.). — Contribution à l'étude radiologique des métastases pleuro-pulmonaires. (Thèse, Montpellier, 1953.)
- CAHAN, BUTLER, WATSON et POOL. — *Journ. of Th. Surg.*, 1950, vol. 20, n° 3, p. 335.
- CATZ et STARR. — *Journal of American Medical Association*, 1956, t. 160, n° 12, p. 1046.
- CHURCHILL. — *Journ. of Th. Surg.*, 1934, vol. 4, p. 193.
- COHEN et MOORE. — *Surgery*, Saint-Louis, 1954, 35, n° 1, p. 62.
- COLIEZ, TUBIANA, DUTREIX et GUELF. — *Journal de Radiologie et d'Electroradiologie*, 1951, p. 881.
- *Journ. Radiol. et Electro.*, 1953, p. 305.
- COLIEZ, TUBIANA, DUTREIX et LAUGIER. — *Bull. Ass. Franç. pour l'Etude du Cancer*, 1956, p. 218.
- COTTON. — *American Journal of Surgery*, 1941, vol. 54, p. 173.
- CORRINGAN et HAYDEN. — *Radiology*, 1952, vol. 59, p. 1.
- CRILE. — *American Journal of Roentgenology and Radiumtherapy*, 1951, vol. 65, n° 3, p. 415.
- CRILE et HAZARD. — *Annals of Surgery*, 1953, 138, p. 33.
- DARGENT. — *Bull. Ass. Franç. pour l'Etude du Cancer*, 1954, p. 285.
- DARGENT, BERGER, MORET et GUINET. — *Presse Médicale*, 1950, n° 59, p. 1016.

- DARGENT et GUINET. — *Presse Médicale*, 1947, n° 74, p. 863.
— *Lyon Chirurgical*, juillet 1950, 45, 5, p. 543.
- DAUMET. — *Journ. Franç. de Méd. et Ch. Th.*, 1957, p. 58.
- DELARUE, TUBIANA, DUTREIX. — *Bull. Ass. Franç. pour l'Etude du Cancer*, 1953, p. 263.
- DENK. — *Langenbeck's Arch. Klin. Chir.*, Berlin, 1951, p. 207.
- DESAIVE et CLOSON. — *Le cancer thyroïdien*. (Liège, 1952.)
- DOBYNS et MALOOF. — *Journ. Clin. Endocrinol.*, 1951, 11, p. 1323.
- DOR. — *Acta Chirurgica Belgica*, 1955, n° 2, p. 180.
— *Journ. Franç. de Méd. et Ch. Th.*, 1957, p. 16.
- DUFFY et FITZGERALD. — *Cancer*, 1950, 3, n° 6, p. 1018.
- DUQUING et ESCHAPASSE. — *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1954, n° 7, p. 369.
- DUMON. — *Journ. Franç. de Méd. et Ch. Th.*, 1956, p. 591.
- EDWARDS. — *Journ. of Th. Surg.*, 1934, vol. 4, p. 193.
- EFFLER et BLADES. — *Journ. of Th. Surg.*, 1948, vol. 17, n° 1, p. 27.
- EGMARK, LARSSON, LILJESTRAND et RAGNHULT. — *Acta Radiologica*, Stockholm, 1953, 39, n° 5, p. 423.
- EHRENHAFF. — *J.A.M.A.*, 1951, t. 63, p. 326.
- ELIAS. — *Revue Médicale de Liège*, 1954, n° 41, p. 109.
- ELLIS, WOOLMER et SCHMIDT. — *Journ. of Thor. Surg.*, 1950, vol. 20, n° 1, p. 125.
- ESCHAPASSE. — *Cancer secondaire du poumon : traitement chirurgical*. (Thèse, Toulouse, 1950.)
- EVEN. — *Journ. Franç. de Méd. et Ch. Th.*, 1948, p. 147.
— *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1952, n° 80, p. 3213.
- FAUVET et PIÉRART. — *Revue du Praticien*, 1955, n° 29, p. 3055.
- FITZGERALD, FOOTE et HILL. — *Journ. Clin. Endocrin.*, 1949, 9, p. 1153.
- FRANTZ, FORSYTHE, HANFOR et ROGERS. — *Ann. of Surg.*, 1942, 115, p. 161.
- FRANTZ, QUINBY et EVANS. — *Radiology*, 1948, vol. 51, p. 532.
- FRAZELL et DUFFY. — *Cancer*, 1931, 4, n° 5, p. 958.
- FRAZELL et FOOTE. — *Cancer*, 1955, 8, n° 6, p. 1164.
- FREEBERG, URELES, LESSER et GARGILL. — *J.A.M.A.*, 1950, t. 144, n° 1, p. 16.
- FRIEDLANDER et GREENFELD. — *Journ. of Th. Surg.*, 1942, vol. 12, p. 109.
- GASCARD. — *Journ. Franç. de Méd. et Ch. Th.*, 1956, p. 625.
- GIRAUD, CAZAL et BOYER. — *Presse Médicale*, 1949, n° 45, p. 537.
- GERULANOS. — *Deutsch. Ztschr. f. Ch.*, 1898, 49, p. 497.
- GRASSO et CASTAGNA. — *Bronches*, 1955, n° 4, vol. 5, p. 346.
- GREEN, TAIT et WORSNOP. — *British Journal of Radiology*, 1951, n° 279, p. 148.

- HARE et SALZMAN. — *Amer. Journ. of Roentg. and Radium.*, 1950, vol. 63, n° 6, p. 881.
- HARE et NEWCOMB. — *Radiology*, 1950, vol. 54, p. 401.
- HIGGINSON. — *Amer. Journ. of Surg.*, 1955, vol. 90, p. 241.
- HOOD, GOOD, CLAGETT, MAC DONALD. — *J.A.M.A.*, 1953, vol. 152, n° 13, p. 1185.
- HOOD, MAC BURNEY, CLAGETT. — *Journ. of Th. Surg.*, 1955, n° 1, p. 81.
- HORN et DULL. — *Ann. of Surg.*, 1954, 139, p. 35.
- HOWET et FOOTE. — *Radiology*, 1949, vol. 52, p. 541.
- HUGUENIN, FAUVET, PÉRART. — *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1951, n° 23-24, p. 903.
- HUGUENIN, TUBIANA, ABBATUCCI et DUTREIX. — *Bull. Ass. Franç. pour l'Etude du Cancer*, 1954, p. 322.
- JACOBSON. — *Acta Radiologica*, Stockholm, 1954, 41, n° 2, p. 169.
- JARNIOU. — *Journ. Franç. de Méd. et Ch. Th.*, 1957, p. 32.
- JARNIOU, DURAND, DELACRE et GARRIGOU. — *Journ. Franç. de Médecine et de Chirurgie Thoracique*, avril 1955, pp. 425-431.
- JOYCE, MINNER et ZELLER. — *Archives of Surgery*, 1947, 42, p. 338.
- KAAE et PETERSEN. — *Acta Radiologica*, Stockholm, 1950, 33, n° 6, p. 538.
- KELLY et LANGSTON. — *Journ. of Th. Surg.*, 1956, vol. 31, p. 298.
- KENYON et ACKERMAN. — *Cancer*, 1956, 8, n° 5, p. 964.
- KESTON, BALL, FRANTZ et PALMER. — *Sciences*, 1942, 93, p. 362.
- KING et CASTLEMAN. — *Journ. of Th. Surg.*, 1943, vol. 12, p. 305.
- KLINCK et WINSHIP. — *Cancer*, 1955, 8, n° 4, p. 701.
- KRAMER, CONCANNON, EVANS et CLARK. — *Brit. Journ. of Radiol.*, n° 330, p. 307.
- LAGÈZE. — *Journ. Franç. de Méd. et Ch. Th.*, 1956, p. 663.
- LAGÈZE et TOURAINE. — *Journ. Franç. de Méd. et Ch. Th.*, 1955, p. 342.
- LAMARQUE, THIBAUD et POURQUIER. — *Journ. Radio. et Electro.*, 1952, p. 463.
- LAMARQUE, THIBAUD, PAGES et GARYBOBO. — *Journ. Radio. et Electro.*, 1954, p. 274.
- LAVAL. — *Journ. Franç. de Méd. et Ch. Th.*, 1956, p. 606.
- LEE. — *Dis. of the Chest*, 1956, p. 85.
- LEITER, SEIDLIN, MARINELLI et BAUMANN. — *Journ. Clin. Endocrin.*, 1946, 6, p. 247.
- LEMON, RAVIN, ROST, SISSON, ANGLERN et BRANCA. — *Cancer*, 4, n° 6, p. 1176.
- LINGSKOG et LIEBOW. — *Thoracic Surgery and Related Pathology*, New York, 1953.
- LOPO, LEMOINE, ROSE. — *Journ. Franç. de Méd. et Ch. Th.*, 1948, p. 156.
- MAC ARTHUR et COPE. — *Journ. Cl. Investigations*, 1946, 25, p. 929.
- MANNIX. — *Journ. of Th. Surg.*, 1953, n° 5, p. 544.

- MARINELLI, FOOTE, HILL et HOCKE. — *Amer. Journ. of Roentgen. and Radium.*, 1947, vol. 58, n° 1, p. 17.
- MARINELLI, TRUNNEL, HILL et FOOTE. — *Radiology*, 1948, vol. 51, p. 553.
- MARKS. — *Dis. of the Chest*, 1950, p. 63.
- MARTIN. — *Cancer*, 7, n° 6, p. 1063.
- MATTEI. — *Journ. Franç. de Méd. et Ch. Th.*, 1956, p. 638.
- MEYER. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1956, n° 19-20, p. 541.
- MEYER, DELARUE, NICO. — *Journ. Franç. de Méd. et Ch. Th.*, 1953, p. 435.
- MEYER et MONOD. — *Journ. Franç. de Méd. et Ch. Th.*, 1956, p. 668.
- MEYER, MONOD, NICO et PEUTEUIL. — *Presse Médicale*, 1957, n° 7, p. 128.
- MEYER, NICO et MONOD. — *Journ. Franç. de Méd. et Ch. Th.*, 1956, p. 236.
- MINOR. — *Journ. of Th. Surg.*, 1950, vol. 20, p. 34.
- MOREL, POGGLIOLI et ESPITALIE. — *Journ. Franç. de Méd. et Ch. Th.*, 1952, p. 384.
- PARK et LEE. — *Cancer*, 1955, 8, n° 2, p. 320.
- PELLE, BAUCHART et RICHARD. — *Journ. Franç. de Méd. et Ch. Th.*, 1954, p. 577.
- PIÉRI, ANGELVIN et CASALONGA. — *Journ. Franç. de Méd. et Ch. Th.*, 1957, p. 42.
- RAINE et FORRESTER. — *Journ. of Th. Surg.*, 1941, vol. 11, p. 216.
- RAVDIN. — *Amer. Journ. Med. Sciences*, 1954, 227, 2, p. 201.
- RAWSON, MAC ARTHUR, DOBYNS et FLAHERTY. — *West Journ. Surg.*, 1948, 56, p. 82.
- RAWSON, RALL et ROBINS. — *A.M.A. Arch. In. Med.*, 1953, 92, 299.
- RAWSON, MARINELLI, SKANSE, TRUNNEL et FLAHERTY. — *Journ. Clin. Endocrin.*, 1948, 8, p. 826.
- REDON (Monique). — *Cancers secondaires pleuro-pulmonaires. (Thèse. Paris, 1951.)*
- REDON, ROUJEAL, SAKKA-AMINI et SCHWEIGUTH. — *Bull. Ass. Franç. pour l'Etude du Cancer*, 1956, p. 242.
- RHEINGOLD et KONWALLER. — *Dis. of the Chest*, 1950, p. 162.
- ROMIEU, THIBAUD, PAGES et GARY-BOBO. — *Journ. Radio. et Electro.*, 1954, p. 495.
- ROPRE. — *Zentralb. f. Chir.*, 64, p. 803.
- RUDSTROM. — *Acta Chirurgica Scandinavia*, 1950, 100 : 1-2, p. 169.
- RUSSO et CAVANAUGH. — *Radiology*, 1953, vol. 60, p. 198.
- SALZMAN. — *Dis. of the Chest*, 1953, p. 678.
- SANTY. — *Légitimité des exérèses pulmonaires pour métastases tardives. (Société de Chirurgie de Lyon, 18 juin 1953.)*
- SANTY, BÉRARD, GALY, LARBRE et BÉTHENOD. — *Poumon*, 1952, p. 283.
- SCHAFFER et SCOTT. — *Journ. of Th. Surg.*, 1947, n° 5, p. 524.

- SCHOFFENIELS et DARAS. — *Journal Belge de Radiologie*, 1955, vol. 38, n° 3, p. 449.
- SEIDLIN, MARINELLI et OSHRY. — *J.A.M.A.*, 1946, t. 132, n° 14, p. 839.
- SEIDLIN, OSHRY et YALOW. — *Journ. Clin. Endocrin.*, 1947, 7, 467.
- *Journ. Clin. Endocrin.*, 1948, 8.
- *Journ. Clin. Endocrin.*, 1948, 8, p. 423.
- SEIDLIN, ROSSMAN, OSHRY et SIEGEL. — *Journ. Clin. Endocrin.*, 1949, 9, p. 1122.
- SEILER, CLAGETT et MAC DONALD. — *Journ. of Th. Surg.*, 1950, vol. 19, p. 655.
- SHERMAN et BRANT. — *Dis. of the Chest*, 1954, p. 328.
- SIFFLET et GAUTREAU. — *Journ. Franç. de Méd. et Ch. Th.*, 1956, p. 486.
- SOKAL. — *Surg. Gynec. and Obst.*, 1954, 99, n° 1, p. 108.
- SORRENTINO, ROOWIT et YALOW. — *Radiology*, 1951, vol. 57, p. 729.
- SPINDRICH. — *Acta Rad. et Cancer. Bohemoslovenia*, 1951, 5, n° 12, p. 2.
- SPJUT, FIER et ACKERMAN. — *Journ. of Th. Surg.*, 1955, vol. 30, p. 90.
- STORSTEIN. — *Circulation*, 1951, 4-6, p. 913.
- STURGEON. — *Journ. Clin. Endocrin.*, 1953, 13, p. 1391.
- TINNEY et MAC DONALD. — *Minnesota Med.*, 28, p. 554.
- TOREK. — *Archives of Surgery*, 1930, p. 1416.
- TUBIS et BAUER. — *Cancer*, 1955, 8, n° 6, p. 1115.
- TURNER et JAFFEE. — *Amer. Journ. of Roentgen. and Radium.*, 1940, vol. 43, p. 479.
- VAZ-SERRA. — *Med. Contemp. Lisb.*, 71, p. 557.
- WALTHER. — *Schweizerische Zeitschrift für Tuberkulose*, 1947, vol. 4, n° 4, p. 319.
- WARD. — *Amer. Journ. of Surg.*, 1955, vol. 90, p. 338.
- WARREN, ALVIZONI et COLCOOK. — *Cancer*, 1954, 6, n° 6, p. 1139.
- WARREN et EHRENHEICH. — *Cancer Research*, 1944, 4, p. 554.
- WARREN et GATES. — *Am. Journ. Cancer*, 1932, 16, p. 1358.
- WARREN et MEISSNER. — Tumors of the thyroid gland: Atlas of tumor pathology, IV, 14.
- WELTI, HUGUENIN et ROUJEAU. — *Bull. Ass. Franç. pour l'Etude du Cancer*, 1956, p. 171.
- WINDEYER. — *Brit. Journ. of Rad.*, 1954, n° 322, p. 537.
- WOLMAN. — *Journ. Nat. Cancer Inst.*, 13, n° 4, p. 815.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
OBSERVATION	12
CHAPITRE I. — Notion de fréquence	17
CHAPITRE II. — Circonstances de découverte	24
CHAPITRE III. — Eléments du diagnostic	25
A) Signes cliniques	25
B) Signes radiologiques	25
C) Signes complémentaires	27
— <i>La ponction biopsie pulmonaire</i>	27
— <i>La bronchoscopie</i>	27
— <i>La biopsie bronchique</i>	27
— <i>L'examen cytologique des crachats</i>	28
— <i>Les épreuves de détection à l'iode 131</i>	28
CHAPITRE IV. — Formes cliniques	32
CHAPITRE V. — Diagnostic différentiel	35
CHAPITRE VI. — Pronostic	41
CHAPITRE VII. — Traitement	44
MÉTHODES — THÉRAPEUTIQUES	44
I. Traitement par l'iode 131	44
II. Traitement radiothérapique	54
INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES	59
I. Bilan local	59
II. Bilan général	61
CONCLUSIONS	65
BIBLIOGRAPHIE	67

